

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 401 670**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09756503 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2373641**

(54) Título: **Derivados de piridazinona**

(30) Prioridad:

04.12.2008 EP 08170716

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.04.2013

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**ALBERATI, DANIELA;
GOBBI, LUCA;
KOERNER, MATTHIAS;
KUHN, BERND;
PETERS, JENS-UWE;
RODRIGUEZ SARMIENTO, ROSA MARIA;
ROGERS-EVANS, MARK y
RUDOLPH, MARKUS**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

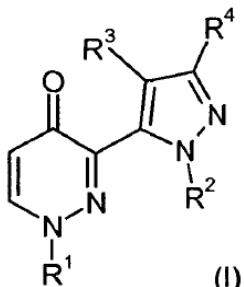
ES 2 401 670 T3

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

Derivados de piridazinona

- 5 La invención hace referencia a nuevos derivados de piridazinona de fórmula (I)



en la que

- 10 R¹ es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₇, hidroxi-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, halógeno, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, ciano, NO₂, alquil-C₁₋₇-SO, morfolinilo, NH₂-SO₂, N(H,alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COOH, COO-alquilo-C₁₋₇, COO-fluoro-alquilo-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-C(O)O, CO-alquilo-C₁₋₇, CONH₂, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CON(alquil-C₁₋₇), NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H,alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquilenos-C₁₋₇, dioxo-alqueleno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alqueleno-C₁₋₇, NH-alqueleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-NH-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇, NH-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-NH-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, C(O)-NH-alqueleno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇;
- 15 R² es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquinilo-C₂₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, tri(alquil-C₁₋₇)sínil-alquinilo-C₂₋₇, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-C₁₋₇, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, N(H, alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, alquenilo-C₂₋₇, hidroxi, NO₂, morfolinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquil-C₁₋₇)-piperazinilo, pirrolidinilo, alquil-C₁₋₇-C(O)O, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CO-N (alquil-C₁₋₇), imidazolilo, piridinilo, CO-alquilo-C₁₋₇, NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H, alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂-alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, hidroxi y ciano, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alqueleno-C₁₋₇, dioxo-alqueleno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alqueleno-C₁₋₇, NH-alqueleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-NH-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇, NH-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-NH-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, alqueleno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alqueleno-C₁₋₇, C(O)-NH-alqueleno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alqueleno-C₁₋₇;
- 20 R³ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo;
- 25 R⁴ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 45 Además, la invención hace referencia a un proceso para la fabricación de los compuestos anteriores, preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como el uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.
- 50 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora que se caracteriza por episodios de síntomas positivos como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes como afecto aplanado, alteración de la atención y aislamiento social, y deterioro cognitivo (Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, 28: 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la "hiperactividad dopaminérgica" hipótesis que ha llevado a las intervenciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenbergh, RJ y Aubrey KR, Exp. Opin. Ther. Targets, 5 (4): 507-518, 2001; Nakazato A y Okuyama S, et al, Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75-98, 2000). Este enfoque farmacológico, al margen de mejorar
- 55

- los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos, aborda pobremente los síntomas negativos y síntomas cognitivos que son los mejores predictores del resultado funcional (Sharma T., Br. J. Psychiatry, 174 (Suplemento 28): 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual se asocia con efectos adversos como el aumento de peso, síntomas extrapiramidales o efectos sobre el metabolismo de lípidos y glucosa, en relación con su farmacología inespecífica.
- En conclusión, hay todavía una necesidad para el desarrollo de nuevos antipsicóticos con mejor perfil de seguridad y eficacia. Un modelo complementario de esquizofrenia fue propuesto a mediados de 1960 en base a la acción psicotomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato por compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes relacionados (ketamina) que son antagonistas no competitivos del receptor de NMDA. Curiosamente, en voluntarios sanos la acción psicotomimética inducida por PCP incorpora los síntomas positivos y negativos así como disfunción cognitiva, por lo tanto muy parecidas a la esquizofrenia en los pacientes (Javitt DC et al, Biol. Psychiatry, 45: 668-679, 1999).
- Los nucleótidos cíclicos, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) son segundos mensajeros ubicuos responsables de la mediación de la respuesta biológica de una variedad de señales extracelulares, incluyendo los neurotransmisores, luz y hormonas. AMPc y GMPc regulan una variedad de procesos intracelulares particularmente en neuronas del sistema nervioso central mediante la activación de quinasas dependientes de AMPc y GMPc que fosforilan entonces las proteínas que participan en la regulación de la transmisión sináptica, diferenciación neuronal y la supervivencia.
- Un mecanismo fundamental para el control de los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos y por lo tanto la señalización de nucleótidos cíclicos es a través de la hidrólisis del enlace 3',5'-fosfodiéster por las fosfodiesteras. Las fosfodiesteras (PDE) son una familia de enzimas ampliamente expresadas codificadas por 21 genes diferentes en los seres humanos, cada uno codifica diversas variantes de corte y empalme (Beavo, J., Physiol. Rev. 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, SL, Prog. Nucleic Acid. Res. Mol Biol. 1999, 63, 1-38; Soderling, SH, Beavo, JA, Curr. Opin. Cell Biol., 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. J. Med. Chem. 2005, 48 (10), 3449 - 3462).
- Las familias de PDE se diferencian en su sustrato específico para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además, están diferencialmente localizados en el organismo, entre las células de un órgano y aún dentro de las células. Estas diferencias llevan a una participación diferenciada de las familias de PDE en las diferentes funciones fisiológicas.
- El PDE10A es un doble sustrato de PDE codificado por un solo gen como se describió en 1999 por tres grupos de investigación independientes (Fujishige K., et al., Eur J Biochem (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1):109-117). El PDE10A es diferente de otros miembros de la familia multigénica con respecto a la secuencia de aminoácidos (779 aa), patrón de expresión específico de tejido, afinidad por AMPc y GMPc y el efecto sobre la actividad de PDE por inhibidores específicos y generales.
- El PDE10A tiene una de las distribuciones más restringidas de cualquier familia de PDE que se expresa principalmente en el cerebro particularmente en el núcleo accumbens y el putamen caudado. Además el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y la corteza frontal muestran niveles moderados de expresión de PDE10A. Todas estas áreas del cerebro han sugerido que participan en la patofisiología de la esquizofrenia y la psicosis, lo que sugiere un papel central de PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central la expresión del transcripto de PDE10A se observa también en los tejidos periféricos tales como la glándula tiroides, la glándula pituitaria, las células pancreáticas de secreción de insulina y los testículos (Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). Por otra parte, en la expresión de la proteína PDE10A se ha observado sólo en los ganglios entéricos, en los testículos y esperma epididimal (Coskran TM, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205-1213).
- En el cuerpo estriado tanto la proteína y el RNAm se expresan sólo en el medio de las neuronas con proyecciones espinosas que contiene GABA (ácido γ-aminobutírico) lo que es un objetivo interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal sitio de entrada y primer sitio de integración de la información en el circuito de los ganglios basales del cerebro de los mamíferos. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical generalizada con señalización dopamínérgica para planificar y ejecutar patrones cognitivos y motores, mientras que suprime los patrones no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000)).
- La papaverina, un inhibidor relativamente específico de PDE10A, y los ratones knock-out para PDE10A se han utilizado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de PDE10A. La inhibición de esta enzima farmacológicamente o mediante disruptión del gen produce una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estimulantes psicomotores. La inhibición también reduce la respuesta de evitación condicionada, una respuesta de comportamiento que es predictiva de la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A.

et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al, *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385).

- Además, la inhibición de PDE10A tiene el potencial de mejorar los síntomas cognitivos y negativos asociados a la esquizofrenia. En efecto la papaverina ha demostrado atenuar los déficits en el aprendizaje del cambio extra-dimensional inducido en ratas mediante tratamiento subcrónico con PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de NMDA (Rodefer, J.S., et al., *Eur..J. Neuroscience* 2005, 2,: 1070-1076). Además, se ha observado un aumento en la interacción social en los ratones deficientes de PDE10A2 (Sano, H.J. *Neurochem* 2008, 105, 546-556).
- 10 Las enfermedades que pueden ser tratadas con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que se creen que están mediadas en parte por disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema nervioso central y de otros tejidos que expresan PDE10A. En particular, las enfermedades que pueden tratarse, en las que la inhibición de PDE10A puede tener efectos terapéuticos.
- 15 Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, ciertos trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno delirante o inducido por sustancias y trastorno psicótico, trastornos de ansiedad tales como el trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, trastornos obsesivo / compulsivos, toxicomanías, trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas o inquietas,
- 20 trastornos de deficiencia cognitivas tales como la enfermedad de Alzheimer o demencia por infarto múltiple, trastornos del estado de ánimo tales como depresión o trastornos bipolares, o condiciones neuropsiquiátricas tales como trastorno de psicosis, déficit de atención / hiperactividad (TDAH) o trastornos relacionados con la atención.
- 25 Los compuestos de la presente invención también son adecuados para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados como la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del AMPc.
- 30 Los inhibidores de PDE10A también puede ser útiles en la prevención de la apoptosis en neuronas mediante el aumento de los niveles de AMPc y GMPc y, por lo tanto, pueden poseer propiedades anti-inflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse con inhibidores de PDE10A incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía o lesión de la médula espinal.
- 35 El crecimiento de las células cancerosas es inhibido por AMPc y GMPc. Así, mediante el aumento de AMPc y GMPc, los inhibidores de PDE10A también puede utilizarse para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y neoplasias hematológicas tales como el carcinoma de células renales o cáncer de mama.
- A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el alcance y significado de los diversos términos utilizados para describir la presente Invención.
- 40 En esta especificación el término "inferior" se utiliza para significar un grupo que consiste de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.
- El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, yodo y bromo, siendo el preferido flúor, cloro y bromo.
- 45 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior tal como se describen más adelante también son grupos alquilo preferibles.
- 50 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena recta o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además mediante dichos radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.
- 55 El término "alquenilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como por ejemplo, etenilo o 2-propenilo.
- 60 El término "alquinilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como por ejemplo, etinilo o 2-propinilo.
- 65 El término "alquileno inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo inferior

- divalente de cadena recta o ramificada. Este término se ejemplifica además mediante radicales como metileno, etileno, propileno y similares. El término "dioxo-alquileno inferior" se refiere al grupo -O-alquileno inferior-O-.
- 5 El término "fluoro-alquileno inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical fluoro-alquilo inferior divalente de cadena recta o ramificada. Este término se ejemplifica además mediante radicales como -CF₂- y similares. El término "dioxo-fluoro-alquileno inferior" se refiere al grupo -O-fluoro-alquileno inferior-O-.
- 10 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monovalente carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 15 El término "fluoro-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono-o multi sustituidos con flúor. Ejemplos de grupos fluoro-alquilo inferior son por ejemplo, CFH₂, CF₂H, CF₃, CF₃CH₂, CF₃(CH₂)₂, (CF₃)₂CH y CF₂H-CF₂.
- 20 El término "hidroxi-alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido por 1 a 3 grupos hidroxi. Ejemplos de grupos hidroxi-alquilo inferior son por ejemplo, hidroximetilo, hidroxi-etilo, hidroxi propilo, 3-hidroxi- propilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-prop-2-ilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 1,3-dihidroxi-prop-2-ilo.
- 25 El término "alcoxi" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo inferior.
- El término "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo R"-O-, en la que R" es fluoroalquilo inferior. Ejemplos de grupos fluoro alcoxi inferior son por ejemplo, CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O, y CF₂H-CF₂-O.
- 30 El término "arilo", solo o en combinación, se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferiblemente al grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido, a no ser que se especifique de otra manera, por 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, NO₂, alquilo-inferior, hidroxi-alquilo-inferior, alcoxi inferior, carboxi, carboxi-alquilo-inferior, H₂NC(O), (H,alquil-inferior)NC(O), (alquil-inferior)₂NC(O), fluoro-alquilo-inferior, alquil-inferior-SO₂, alquil-inferior-SO₂O, alquil-inferior-SO₂-NH, alquil-inferior-SO₂-N(alquil-inferior), H₂NSO₂, (H,alquil-inferior)NSO₂, (alquil-inferior)₂NSO₂, ciano, heteroarilo, cicloalquilo, fenilo y feniloxi. Los sustituyentes preferibles pueden ser halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar preferiblemente sustituidos como se ha descrito en la descripción y reivindicaciones posteriores. Ejemplos de arilo, en los que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno inferior, dioxo-alquileno inferior, dioxo-fluoro-alquileno inferior, NH-alquileno inferior, N(alquil inferior)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquil inferior)-alquileno inferior, NH-C(O)-alquileno inferior, N(alquil inferior)-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquil inferior)-C(O)-alquileno inferior, C(O)-NH-alquileno inferior o C(O)-N(alquil-inferior)-alquileno inferior son por ejemplo, tetrahidronaftalina, indano, benzociclohepteno, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, 1,3dihidro-isoindol-2-ona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, preferiblemente benzo[1,3]dioxol, 2,2difluoro- benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.
- 45 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, como furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo y isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferibles son tiazolilo, piridinilo. A no ser que se especifique de otra manera, un grupo heteroarilo puede opcionalmente tener un patrón de sustitución como se ha descrito anteriormente en conexión con el término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden estar preferiblemente sustituidos como se ha descrito en la descripción y reivindicaciones posteriores. Ejemplos preferibles de heteroarilo, en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo son aquellos en los que dichos dos sustituyentes unidos son alquieno inferior, dioxo-alquileno inferior o dioxo-fluoro-alquileno inferior, por ejemplo, 6,7-dihidro-5H-[2]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, [1,3]dioxolo[4,5c] piridina, 2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina, preferiblemente 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.
- 50 60 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a dichas sales. Los compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo
- 55

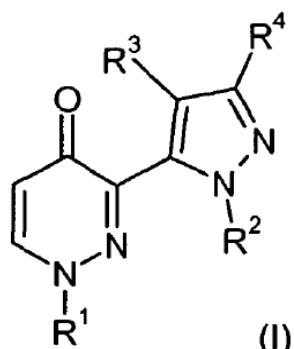
acídico, como por ejemplo, un grupo COOH, puede también formar sales con bases. Ejemplos de dichas sales son sales alcalinas, alcalinotérreas y sales de amonio como por ejemplo, sal de Na-, K-, Ca- y trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a dichas sales. Las sales obtenidas mediante la adición de un ácido son preferibles.

5 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca los derivados de los compuestos de fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Alquilo-inferior, hidroxi-alquilo-inferior, alcoxi inferior-alquilo-inferior, amino-alquilo inferior, mono-o di-alquil-inferior-amino-alquilo-inferior, morfolino-alquilo-inferior, pirrolidino-alquilo-inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo-inferior, alquil-inferior-piperazino-alquilo inferior y ésteres de aralquilo son ejemplos de ésteres adecuados. Los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y benzilo son ésteres preferibles. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" además abarca los compuestos de fórmula (I) en los que los grupos hidroxi se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

10

15

En detalle, la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula (I)



20 en los que

25 R^1 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₇, hidroxi-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-C₁₋₇-alquil-SO₂, halógeno, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, ciano, NO₂, alquil-C₁₋₇-SO, morfolinilo, NH₂-SO₂, N(H,alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COOH, COO-alquilo-C₁₋₇, COO-fluoro-alquilo-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-C(O)O, CO-alquilo-C₁₋₇, CONH₂, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CON(alquil-C₁₋₇), NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇), NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H,alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇), cicloalquilo, feniloxi y fenilo,

30 o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquilenos-C₁₋₇, dioxo-alquilenos-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquilenos-C₁₋₇, NH-alquilenos-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alquilenos-C₁₋₇, alquilenos-C₁₋₇-NH-C₁₋₇-alquilenos, alquilenos-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alquilenos-C₁₋₇, NH-C(O)-alquilenos-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquilenos-C₁₋₇, alquilenos-C₁₋₇-NH-C(O)-alquilenos-C₁₋₇, alquilenos-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquilenos-C₁₋₇, C(O)-NH-alquilenos-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquilenos-C₁₋₇;

35

R^2 es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquinilo-C₂₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, tri(alquil-C₁₋₇)silil-alquinilo-C₂₋₇, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-C₁₋₇, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, N(H, alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, alquenilo-C₂₋₇, hidroxi, NO₂, morfolinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquil-C₁₋₇)-piperazinilo, pirrolidinilo, alquil-C₁₋₇-C(O)O, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CO-N (alquil-C₁₋₇), imidazolilo, piridinilo, CO-alquilo-C₁₋₇, NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H, alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂-alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, hidroxi y ciano, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquelenos-C₁₋₇, dioxo-alquelenos-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquelenos-C₁₋₇, NH-alquelenos-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alquelenos-C₁₋₇, alquelenos-C₁₋₇-NH-alquelenos-C₁₋₇, alquelenos-C₁₋₇-N-alquil-C₁₋₇-alquelenos-C₁₋₇, NH-C(O)-alquelenos-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquelenos-C₁₋₇, alquelenos-C₁₋₇-NH-C(O)-alquelenos-C₁₋₇, alquelenos-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquelenos-C₁₋₇, C(O)-NH-alquelenos-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquelenos-C₁₋₇;

40

45

50

R^3 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) son individualmente preferibles y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son individualmente preferibles y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos son individualmente preferibles, con los compuestos de fórmula (I) siendo particularmente preferibles.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más o átomos de C asimétricos y pueden existir por lo tanto como una mezcla enantiomérica, mezcla de estereoisómeros o como compuestos ópticamente puros.
- Los compuestos preferibles de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente son aquellos, en los que
- 15 R^1 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquil-inferior-SO₂, halógeno, alcoxi inferior-alquilo-inferior, ciano, NO₂, alquil-inferior-SO, morfolinilo, NH₂-SO₂, N(H,alquil-inferior)-SO₂, N(alquil-inferior)₂-SO₂, hidroxi, COOH, COO - alquilo inferior, alquil-inferior-C(O)O, CO-alquilo-inferior, CONH₂, CON(H,alquil-inferior), CON(alquil-inferior)₂, alquil-inferior-CO-NH, alquil-inferior-CO-N(alquil-inferior), NH₂, N(H,alquil-inferior), N(alquil-inferior)₂, NH₂-alquilo-inferior, N(H,alquil-inferior)-alquilo-inferior, N (alquil-inferior)₂-alquilo-inferior, cicloalquilo, feniloxi y fenilo,
- 20 o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno inferior, dioxo-alquieno inferior, dioxo-fluoro-alquieno inferior, NH-alquieno inferior, N(alquil inferior)-alquieno inferior, alquieno inferior-NH-alquieno inferior, alquieno inferior-N(alquil inferior)-alquieno inferior, NH-C(O)-alquieno inferior, N(alquil inferior)-C(O)-alquieno inferior, alquieno inferior-NH-C(O)-alquieno inferior, alquieno inferior-N(alquil inferior)-C(O)-alquieno inferior, C(O)-NH-alquieno inferior o C(O)-N(alquil-inferior)-alquieno inferior; y
- 25
- 30 R^2 es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, alquinilo inferior, alquil inferior-SO₂, tri(alquil-inferior)silil-alquinilo inferior, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-inferior, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, alcoxi inferior-alquilo-inferior, CON(H,alquil-inferior), CON(alquil-inferior)₂, N(H,alquil-inferior)-SO₂, N(alquil-inferior)₂-SO₂, alquenilo inferior, hidroxi, NO₂, morfolinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquil-inferior)-piperazinilo, pirrolidinilo, alquil-inferior-C(O)O, alquil-inferior-CO-NH, alquil-inferior-CO-N(alquil-inferior), imidazolilo, piridinilo, CO-alquilo-inferior, NH₂, N(H,alquil-inferior), N(alquil-inferior)₂, NH₂-alquilo-inferior, N(H,alquil-inferior)-alquilo-inferior, N(alquil-inferior)₂-alquilo-inferior, cicloalquilo, feniloxi y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi inferior, alquilo-inferior, fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxi y ciano,
- 35 o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno inferior, dioxo-alquieno inferior, dioxo-fluoro-alquieno inferior, NH-alquieno inferior, N(alquil inferior)-alquieno inferior, alquieno inferior-NH-alquieno inferior, alquieno inferior-N(alquil inferior)-alquieno inferior, NH-C(O)-alquieno inferior, N(alquil inferior)-C(O)-alquieno inferior, alquieno inferior-NH-C(O)-alquieno inferior, alquieno inferior-N(alquil inferior)-C (O)-alquieno inferior, C(O)-NH-alquieno inferior o C(O)-N(alquil-inferior)-alquieno inferior.
- 40
- 45 Una realización preferible de la presente invención está relacionada con compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que R^1 es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior y alquil-inferior-SO₂, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al fenilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxofluoro-alquieno inferior. Preferiblemente, R^1 es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior o alquil-inferior-SO₂. Más preferiblemente, R^1 es fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-metilsulfonil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo o 4-difluorometil-fenilo.
- 55 Otros compuestos preferibles son aquellos, en el que R^1 es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi-alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquil-inferior-SO₂, fluoro-alquilo-inferior-SO₂, halógeno, ciano, N(H,alquil-inferior)-SO₂, N(alquil inferior)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COO-alquilo-inferior, COO-fluoro-alquilo-inferior, CO-alquilo-inferior, CON (H,alquil-inferior), CON(alquil-inferior)₂, alquil-inferior-CO-NH, alquil-inferior-CO-N(alquil-inferior) y N(alquil-inferior)₂-alquilo-inferior, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno inferior o dioxo-fluoro-alquieno inferior. Preferiblemente, R1 es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquil-inferior-SO₂, fluoro-alquilo-inferior-SO₂, ciano, hidroxi, COO-fluoro-alquilo-inferior, CON(H,alquil-inferior), alquil-inferior-CO-NH o alquil-inferior-CO-N(alquil-inferior). Más preferiblemente, R¹ es 3trifluorometoxi-fenilo, 3-metilsulfonil-fenilo, 3-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-

hidroxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-trifluoromethylsulfonil-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-trifluoromethylsulfonil-fenilo, 3-acetamida-fenilo, 3-(methylamida)-fenilo, 3-(N-methyl-acetamida)-fenilo, 3-(2-fluoro-ethoxycarbonyl)-fenilo o 3-(1-hidroxietil)-fenilo.

- 5 Otros compuestos preferibles de la presente invención son aquellos, en el que R^2 es arilo seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en piridinilo y tiazolilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, alquinilo inferior, alquil-inferior- SO_2 , tri(alquil-inferior)silil-alquinilo inferior, COOH , CONH_2 , $\text{NH}_2\text{-SO}_2$, COO -alquilo-inferior, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alcoxi inferior, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno inferior o dioxo-alquieno inferior. Preferiblemente, R^2 es arilo seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo o piridinilo, dicho arilo o piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-inferior, y alquinilo inferior, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno inferior. Más preferiblemente, R^2 es fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, naftilo, 3-fluorofenilo, piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- Otros compuestos preferibles de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente son aquellos, en el que R^2 es arilo seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en quinolinilo, tiazolilo, piridinilo, isoquinolinilo y isotiazolilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo-inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquil-inferior- SO_2 , fluoro-alquilonato- SO_2 , $\text{NH}_2\text{-SO}_2$, $\text{N}(\text{alquil-inferior})_2\text{-SO}_2$, hidroxi y alquil-inferior-CO-NH, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno inferior o dioxo-fluoro-alquieno inferior. Preferiblemente, R^2 es arilo seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en quinolinilo y piridinilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo-inferior, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno inferior. Más preferiblemente, R^2 es 2,4-difluoro-fenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluoro-fenilo, fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, naftilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 6fluoro-quinolin-4-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a compuestos como se ha definido anteriormente, en el que R^3 es hidrógeno o alquilo-inferior, particularmente en el que R^3 es hidrógeno. Otros compuestos preferibles de la presente invención son aquellos, en los que R^4 es hidrógeno.

- 40 En particular, son compuestos preferibles los compuestos de fórmula (1) descritos en los ejemplos como compuestos individuales así como sales farmacéuticamente aceptables así como ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes se encuentran en los ejemplos específicos descritos a continuación, individualmente constituyen realizaciones preferibles separadas de la presente invención.
- 45

Los compuestos preferibles de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

- 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-2H-pirazol-3-ilo)-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,
 50 3-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 1-fenil-3-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,
 1-fenil-3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-1-3-ilo]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1H-piridazin-4-oná,
 55 3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 1-fenil-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-2H-pirazol-1-3-ilo]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 60 1-fenil-3-(2-piridin-2-ilo-2H-pirazol-1-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-ilo]-pirazol-1-ilo]-benzonitrilo,
 1-fenil-3-(2-piridin-4-ilo-2H-pirazol-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,
 -[5-(4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-piridazin-3-ilo)-pirazo1-1-ilo]-benzonitrilo,
 1-(3-etyl-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,
 65 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilo)-1H-piridazin-4-oná,

- 1-fenil-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-etil-fenil)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-etil-fenil)-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 5 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-fenil-2 H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 10 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 1-fenil-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 15 3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 20 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazo1-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 1-fenil-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 25 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzamida,
 3-(2-p-Tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 ácido 4-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzoico,
 4-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
 30 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazo-2H-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 35 3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzoato de metilo,
 3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 2-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-isonicotinato de etilo,
 40 40 3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzamida,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 ácido 4-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzoico,
 4-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
 45 45 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 ácido 2-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzoico,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 50 50 3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 55 55 3-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzoato de metilo,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 2-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-4,6-dimetil-nicotinonitrilo,
 2-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-isonicotinato de etilo,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 4-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 60 60 3-[2-[4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-J-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 65 65 3-[2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 5 3-[2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(4-etil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 10 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 15 3-[2-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 20 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Compuestos particularmente preferibles de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 1-fenil-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 25 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 30 3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 35 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 40 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona, y sales y ésteres farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferibles de fórmula (1) tal como se ha descrito anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

45 3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 50 3-[2-benzo[1,3]dioxol-4-il-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[3-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 55 1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[1-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-(1-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 60 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 65 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,

1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(4-etil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 5 3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 3-{5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 10 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 N,N-dimetil-3-{3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-bencenosulfonamida,
 1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 15 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 4-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 3-(2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 20 3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 25 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 30 30 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 4-{5-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 35 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 40 40 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 45 45 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 50 50 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-3-il)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 55 55 N-(3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-fenil)-acetamida,
 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 N-(3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-fenil)-acetamida,
 N-(3-{5-[1-(3-dimethylsulfamoyl-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-fenil)-acetamida,
 60 60 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-fenil-1H-piridazin-4-oná,
 4-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 65 65 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-oná,

3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 5 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 10 3-[3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 N,N-dimetil-3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 15 3-[2-(2-Etoxi-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 20 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 N,N-dietil-3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 25 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 30 3-(2-o-Tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(3-metil-isotiazol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 35 1-(3-cloro-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(4-cloro-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-Isoquino lin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 40 3-(2-Isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 1-(3-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 45 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosalfonil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosalfonil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosalfonil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 50 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-on,
 4-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 55 3-(2-Quino lin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosalfonil-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 N,N-dietil-3-[3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 60 3-(2-Isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-on,
 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-on,
 3-[3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-on,
 65 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-on,

- 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dietil-bencenosulfonamida,
 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[3-(2-Isoquinolin-8-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 5 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 10 3-[3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 N-metil-3-[3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 15 3-[3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 1-[3-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 20 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 N,N-dietil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 25 3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 4-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 31 1-(3-hidroxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 32 3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 33 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-fluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 40 41 1-(3-fluorometoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-benzamida,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-N-metilacetamida,
 3-[3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 2-fluoro-etilo,
 45 3-[3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 3-fluoropropilo,
 3-[3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de metilo,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona, y
 1-(3-acetyl-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona, y sales y ésteres farmacéuticamente
 aceptables de los mismos
 50 Otros compuestos particularmente preferibles de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste en
 51 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 60 3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 65 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,

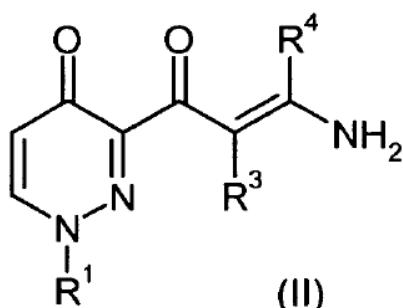
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-benzamida,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-N-metilacetamida,
 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 2-fluoro-etilo,
 y 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona, y sales y ésteres
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En una realización, los compuestos de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente no comprenden compuestos seleccionados del grupo que consiste en

15 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 1-fenil-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 y 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona.

20 20 Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden derivar en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en el compuesto parental in vivo.

25 La invención está relacionada además con un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, dicho proceso comprende reaccionar un compuesto de fórmula (II)



30 con un compuesto de fórmula R²-NH-NH₂, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente.

35 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula R²-NH-NH₂ puede llevarse a cabo bajo condiciones como se ha descrito en los ejemplos o bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en solventes como DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares a elevadas temperaturas por ejemplo, a 100-200°C, a presión atmosférica o presión elevada. La reacción puede realizarse a temperatura de refluxo del correspondiente disolvente, o puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición mediante la aplicación de tubos sellados y utilizando condiciones de radiación por microondas.

40 40 La presente invención también está relacionada con compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, cuando se prepara mediante un proceso tal como se ha descrito anteriormente.

45 Los compuestos de fórmula (II) y R²-NH-NH₂, pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia o tal como se describen más adelante o en analogía a los mismos. A no ser que se indique de otra manera, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha descrito anteriormente.

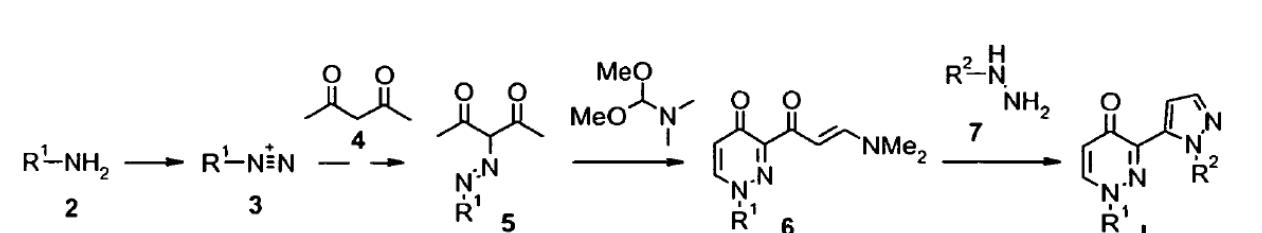
50 Las piridazinonas de la fórmula general I de la presente invención pueden prepararse comenzando a partir de anilinas de fórmula 2 (véase esquema 1 a continuación). Las anilinas 2 están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de precursores comerciales como por ejemplo, a partir de sus correspondientes compuestos nitro mediante métodos reductores. Otra opción es convertir anilinas comerciales en las anilinas deseadas 2 mediante métodos estándar conocidos en la materia. La conversión de las anilinas 2 en sus correspondientes sales de diazonio de fórmula general 3 puede realizarse utilizando los métodos estándar conocidos por los expertos en la materia como por ejemplo, tratamiento de la anilina en un mineral ácido como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico con nitrito de sodio. Las sales de diazonio 3 formadas pueden utilizarse sin posterior purificación para la condensación con 1,3 dicetonas 4 adecuadas que resultan en compuestos diazo de fórmula general 5. Esta reacción se realiza preferiblemente en una mezcla de alcohol/ agua a bajas temperaturas (0-5 °C) a

un valor de pH casi neutro (pH 5-6) que puede lograrse añadiendo sales básicas adecuadas como por ejemplo, acetato de amonio. Los compuestos diazo de fórmula pueden tautomerizar con las correspondientes hidrazonas.

El anillo piridazin-4-ona puede formarse haciendo reaccionar los compuestos intermediarios diazo de fórmula 5 con equivalentes C₁- como por ejemplo, formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal proporciona los intermediarios piridazinona de fórmula general 6 portador de equivalente 1,3dicetona como cadena lateral.

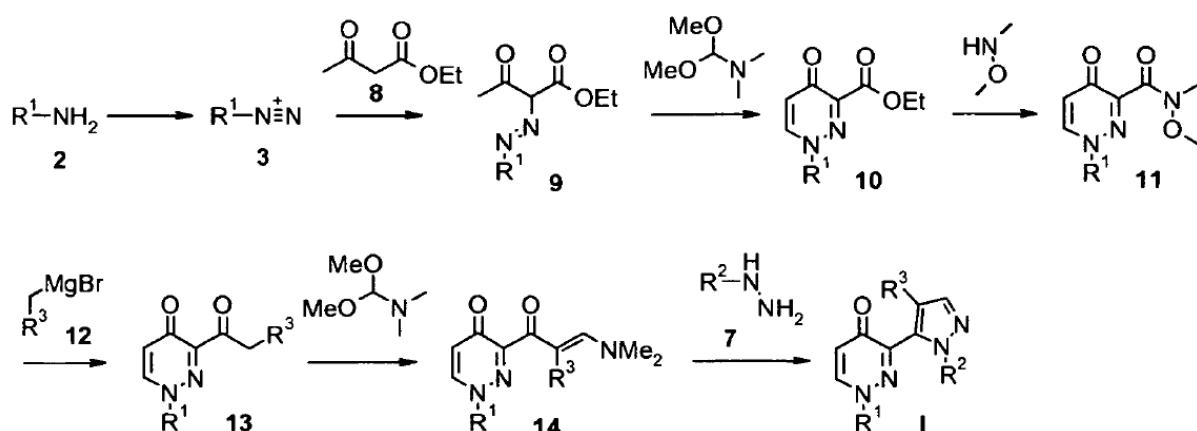
La cadena lateral equivalente de 1,3-dicetona de las piridazinonas 6 se utiliza para formar los productos finales de fórmula general I mediante la condensación de piridazinonas 6 con hidrazinas adecuadas de fórmula general 7. Esta reacción se realiza normalmente en disolventes como DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares a elevadas temperaturas. La reacción puede realizarse a la temperatura de reflujo del correspondiente solvente, o puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición mediante la aplicación de tubos sellados y utilizando condiciones de radiación por microondas.

Las hidrazinas de fórmula general 7 están disponibles comercialmente o puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Los métodos sintéticos sencillos que se inicien a partir de precursores comerciales incluye la conversión de las correspondientes anilinas con nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) y el tratamiento de hidrato de hidrazina con haluros aromáticos / heteroaromáticos.



Esquema 1

Las piridazinonas de fórmula general I pueden también prepararse comenzando a partir de anilinas de fórmula 2 de acuerdo con el esquema 2 (véase más adelante).



Esquema 2

La conversión de las anilinas 2 en sus correspondientes sales de diazonio de fórmula general 3 puede realizarse tal como se ha descrito anteriormente. Las sales formadas de diazónio 3 pueden utilizarse sin ninguna purificación posterior para la condensación con cetoésteres 8 adecuados que dan lugar a compuestos diazo de fórmula general 9. Esta reacción se realiza preferiblemente en una mezcla de alcohol/ agua a bajas temperaturas (0-5 °C) a un valor de pH casi neutral (pH 5-6) que puede lograrse mediante la adición de sales básicas adecuadas como por ejemplo, acetato de amonio. Los compuestos diazo de fórmula 9 puede tautomerizarse en las correspondientes hidrazonas.

El anillo piridazin-4-ona puede formarse haciendo reaccionar los compuestos intermediarios diazo de fórmula 9 con equivalentes C₁- como por ejemplo, formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal proporciona los intermediarios piridazinona de fórmula general 10 portador de un equivalente éster como cadena lateral.

El equivalente éster de la cadena lateral de las piridazinonas 10 puede convertirse en una cetona más

convenientemente mediante la funcionalización en una especie adecuadamente activada como una amida Weinreb 11 dispuesta por lo tanto hacia un desplazamiento con una especie organometálica, más frecuentemente un reactivo de Grignard de fórmula general 12 en por ejemplo, un solvente no protótico como THF o hexano para proporcionar la correspondiente cetona 13. Esto puede reaccionar de nuevo con equivalentes C1 como por ejemplo, formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal proporciona el equivalente dicetona de fórmula general 14 que se utiliza para formar los productos finales de fórmula general I mediante la condensación con hidrazinas adecuadas de fórmula general 7. Esta reacción se realiza normalmente en solventes como DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares a elevadas temperaturas. La reacción puede realizarse a la temperatura de refluxo del correspondiente solvente, o puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición mediante la aplicación de tubos sellados y utilizando condiciones de radiación por microondas.

Las hidrazinas de fórmula general 7 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Los métodos sintéticos sencillos comenzando a partir de precursores comerciales incluye la conversión de las correspondientes anilinas con nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) y el tratamiento de hidrato de hidrazina con haluros aromáticos/ heteroaromáticos.

Ciertos sustituyentes en los grupos R¹, R², R³, y R⁴ pueden no estar inertes en las condiciones de las secuencias de síntesis descritas anteriormente y puede requerir protección mediante grupos protectores estándar conocidos en la materia. Por ejemplo, un grupo amino o hidroxilo puede estar protegido como un acetilo o derivado de terc-butoxicarbonilo. Alternativamente, algunos sustituyentes pueden derivarse de otros, al final de la secuencia de reacción. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I se pueden sintetizar teniendo un sustituyente nitro-, etoxicarbonilo, éter, ácido sulfónico en los grupos R¹, R², R³, R⁴ cuyos sustituyentes se convierten finalmente en un amino-(por ejemplo, mediante reducción de un grupo nitro o escisión de un grupo protector amino adecuado (por ejemplo, la eliminación de un grupo Boc con TFA)), alquilamino-(por ejemplo, mediante aminación reductiva de un grupo amino), dialquilamino-(por ejemplo, mediante alquilación de un grupo amino, reducción de un grupo acilamino apropiado con hidruro de litio y aluminio o reacción Eschweiler-Clarke con un grupo amino o alquilamino apropiado), acilamino-(mediante formación de amida a partir de un grupo amino por ejemplo, con haluros de acilo apropiado o con los ácidos carboxílicos apropiados después de su activación con CDI, EDC, etc.), alquilsulfonilamino (por ejemplo, mediante reacción de un cloruro de amino de cloruros de sulfonilo), sustituyente arilsulfonilamino (por ejemplo, mediante reacción de un grupo amino con cloruros de sulfonilo), hidroxil- (mediante escisión de un grupo hidroxi protector adecuado (por ejemplo, eliminación hidrogenolítica de un bencil éter o escisión oxidativa de un p-metoxy bencil éter), éter (por ejemplo, mediante síntesis de éter de Williamson a partir de un grupo hidroxilo) o en un sustituyente carboxamida (por ejemplo, mediante formación de amida a partir de un grupo de ácido carboxílico con aminas apropiadas después de la activación del grupo ácido carboxílico con CDI, EDC etc. o conversión en un cloruro de acilo), o en un sustituyente sulfonamida mediante procedimientos estándar).

Las correspondientes sales con ácidos pueden obtenerse mediante métodos estándar conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado como por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del correspondiente ácido. Los productos pueden aislarse de forma habitual mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica como por ejemplo, M(OH)_n, en el que M = metal o catión de amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla etanol-agua, mezcla tetrahidrofurano-agua) y para eliminar el disolvente mediante evaporación o liofilización.

La conversión de compuestos de fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo por ejemplo, mediante el tratamiento de un grupo carboxi adecuado presente en la molécula con un alcohol adecuado utilizando por ejemplo, un reactivo de condensación como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) o O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N, tetrafluoroborato de N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), o mediante reacción directa con un alcohol adecuado bajo condiciones acídicas, como por ejemplo en presencia de un mineral ácido fuerte como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos que poseen un grupo hidroxilo pueden convertirse en ésteres con ácidos adecuados mediante métodos análogos.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I) así como todos los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con los métodos análogos o de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, conocidos en la materia o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia o en analogía de los mismos.

Tal como se ha descrito anteriormente, los nuevos compuestos de la presente invención se ha encontrado que inhiben la actividad PDE10A. Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas mediante inhibidores de PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, ciertos trastornos psicóticos

- como esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastorno delirante o trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad como trastornos de pánico, trastornos obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo o trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento como enfermedad de Parkinson o síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva como enfermedad de Alzheimer o demencia multi-infarto, trastornos del humor como depresión o trastornos bipolares, o condiciones neuropsiquiátricas como psicosis, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) o trastornos relacionados con la atención. Otros trastornos son diabetes y trastornos relacionados, como diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía o daño en la médula espinal, tumores sólidos y neoplasias hematológicas como carcinoma de células renales o cáncer de mama.
- La invención por lo tanto también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- La invención de forma similar abarca compuestos tal como se ha descrito anteriormente para utilizar como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por inhibidores de PDE10A, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño en la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales y cáncer de mama.
- La invención también abarca el uso de compuestos como se ha definido anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están moduladas por inhibidores de PDE10A, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño en la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales y cáncer de mama.
- La invención también está relacionada con la utilización de compuestos tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están moduladas por inhibidores de PDE10A, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño en la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales y cáncer de mama. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha descrito anteriormente.
- La prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia es una indicación preferible. Además, es preferible la prevención y/o tratamiento de síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia.
- Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para poder determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad de PDE10 de los compuestos de la presente invención está determinada utilizando un método basado en el ensayo de proximidad por centelleo (SPA) similar al descrito anteriormente (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707).
- PDE10A1 y PDE10A2 son dos variantes de corte y empalme de PDE10A. Existen estas 2 variantes de corte y empalme conocidas, que difieren en la parte N-terminal de la proteína. Los dominios catalíticos de PDE10A1 y PDE10A2 son idénticos. El ensayo para PDE10A2 descrito más adelante por lo tanto también es representativo para PDE10A1 y también para PDE10A en general.

- 5 El ensayo PDE10A2 se realizó en un proceso de dos pasos en placas de 96 pocillos microtituladas. La mezcla de reacción de 80 µl contenía HEPES 20 mM/ MgCl₂ 10 mM / tampón 0,05 mg/ml (pH 7,5), GMPc 50 nM (Sigma) y [3H]-GMPc 50 nM (GE Healthcare), PDE10A2 0,25 nM con o sin un compuesto de prueba específico. Se utilizó un rango de concentraciones del inhibidor potencial específico para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que resulta en un 50% del efecto (por ejemplo, CI₅₀, la concentración del competidor que inhibe la actividad de PDE10A2 al 50%). La actividad no específica se analizó sin la enzima. La reacción se inició mediante la adición de la solución de sustrato (GMPc y [3H]-GMPc) y se dejó que progresara durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la transferencia de 50 µl de la mezcla de reacción en un OptiPlate (Perkin Elmer) que contenía 25 µl de cuentas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare) en una solución de sulfato de zinc 18 mM (reactivo de parada). Tras 1 h en agitación, la placa se centrifugó durante un minuto a 1000 rpm para permitir la sedimentación de las cuentas. Tras este tiempo, se midieron los contajes radioactivos en un lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- El dominio catalítico de PDE10A2 humano, de los residuos serina 449 a aspartato 789, se amplificó mediante PCR utilizando cDNA (Origene) y los oligonucleótidos 5'-GGGGACAAGTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACCTAGAG-GATCAAGCATTGTACTTCAGAAC-3' (con el sitio de recombinación AttB1 en negrita y el sitio de escisión de la proteasa trombina en cursiva) y 5'-GGGGACCCTTGTACAAGAAAGCTGGGTCAATCTTCAGATGCAGCTG-3' (con el sitio de recombinación AttB2 en negrita) que confieren los sitios de recombinación Gateway. El producto de PCR se utilizó en una reacción de recombinación BP con pDONR221 para generar pENTR Thm-PDE10A2(S449-D789) que se verificó por la secuencia de DNA y después se utilizó en una reacción de recombinación LR con una versión modificada Gateway de pET11a. El vector de expresión resultante, placT7.2 H6-(gwl)-Thm-PDE10A2(S449-D789) se confirmó por la secuencia de DNA y se transformó en una cepa de E. coli BL21(DE3) pLysS y se produjo la proteína recombinante en medio TB a 20°C mediante inducción a una concentración final de IPTG de 0,5mM a una densidad óptica de 1,0 a 600nm durante 20 horas. Alrededor del 30% de la proteína estaba en la fracción soluble del homogenado de células. La proteína se purificó utilizando cromatografía secuencial sobre Ni-NTA y HiTrapQ/HiTrapS. Tras la digestión con trombina a temperatura ambiente una cromatografía HiTrap quelante /HiTrap benzamindina eliminó las impurezas, proteína no escindida y trombina. La purificación final de PDE10A2(S449-D789) se realizó en una cromatografía de exclusión por tamaño Superdex 75 equilibrada con HEPES 25 mM pH 8,4, NaCl 0,15 M. El rendimiento de la proteína pura de 2 mg/litro de volumen de cultivo es relativamente bajo. La pureza de la proteína fue >95%, monomérica y monodispersa tal como muestra el SDS-PAGE, HPLC y la ultracentrifugación analítica.
- Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) preferiblemente poseen un valor de CI₅₀ por debajo de 10 mM, preferiblemente por debajo de 5 mM, más preferiblemente por debajo de 1 mM. Preferiblemente, los valores de CI₅₀ están por encima de 0,01 nM. La siguiente tabla muestra los datos para algunos ejemplos.

Ejemplo	PDE10A2 inhibición CI ₅₀ [µmol/l]
1	0,063
4	0,050
13	1,426
14	0,038
15	0,167
17	0,025
18	0,080
25	0,378
26	0,014
27	0,117
28	0,017
30	0,045
32	0,005
34	0,040
35	0,143
36	0,029
43	0,888
48	0,009
49	0,027
58	0,067
64	0,039
78	1,148
79	0,007
80	0,003
85	0,002
86	0,068

87	0,049
88	0,629
89	2,272
90	0,037
94	0,055
95	1,205
98	0,222
100	0,105
101	0,037
105	0,054
106	0,040
109	0,072
114	0,082
116	0,033
122	0,028
124	0,057
129	0,080
133	0,071
138	0,037
145	0,072
149	0,014
150	0,005
153	0,067
157	0,092
162	0,155
165	0,051
171	0,046
174	0,184
177	0,027
183	0,047
186	0,002
192	0,013
200	0,046
203	0,013
206	0,017
207	0,005
216	0,020
224	0,022
232	0,012
237	0,101
244	0,046
255	0,005
257	0,003
259	0,001
267	0,040
277	0,004
281	0,017
284	0,011
287	0,015
292	0,021
293	0,038
294	0,006
295	0,002
298	0,026

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferible la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de forma que pueda ser familiar a cualquier experto en la materia llevando los compuestos de fórmula I descritos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados terapéuticamente compatibles, no tóxicos, inertes, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales transportadores adecuados no son solo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles líquidos y semisólidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no serán necesarios, no obstante, transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes are, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semilíquidos. Los materiales transportadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicos y derivados de celulosa.

Los estabilizadores habituales, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes se tienen en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y la forma de administración, y deberá, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se tiene en consideración una dosis diaria de alrededor de 0,1 a 2000 mg, especialmente entre 1 y 500 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético concreto el compuesto podrá administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en 1 a 3 unidades de dosificación.

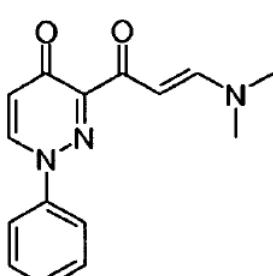
Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente alrededor de 0,1-500 mg, preferiblemente de 1-200 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. No obstante, no pretenden limitarla en su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

A. Materiales de partida:

A-1: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



a) 3-Fenilazo-pentano-2,4-diona

Una solución de anilina (5,0 g, 54 mmol) en HCl 1N (100 ml) se enfrió a 0-5 °C y se hizo reaccionar con una solución de nitrito de sodio (3,89 g, 56 mmol) en H₂O (frasco de sulfonación con agitador mecánico). La agitación continuó durante 30 min. a 0-5 °C (suspensión de sal de diazónio). En paralelo, se preparó una solución de 2,4-pentadiona (6,7 g; 67 mmol) en EtOH (15 ml) y agua (250 ml) y se enfrió a 0-5 °C. La solución de pentadiona se añadió a la suspensión de la sal de diazónio mientras se agitaba vigorosamente. Tras completar, se añadió NH₄OAc hasta que el pH alcanzó 5-6. La suspensión amarilla cremosa se agitó durante otras 3 h a la misma temperatura. El material sólido se filtró, se lavó con agua, se transfirió en un frasco y se secó. El agua residual pudo eliminarse con acetato de etilo o acetona (en este caso mejor) proporcionando 10,4 g (95 %) del producto deseado.

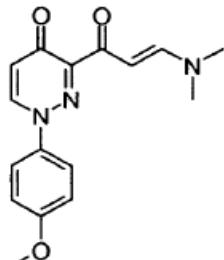
DC: R_f = 0,4 (EE/heptano = 1:3)

b) 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

- 5 3-Fenilazo-pentano-2,4-diona (10,4 g; 51 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) y se calentó a 110 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se monitorizó mediante por ejemplo, TLC. El disolvente residual de solución oscura formado se eliminó tras verificar el progreso de la reacción. El producto se purificó mediante chromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano con NH₃ 1M al 5 % en MeOH) proporcionando 11,9 g (86 %) de un material amorfo.

10 EM: M = 270,4 (M+H)⁺

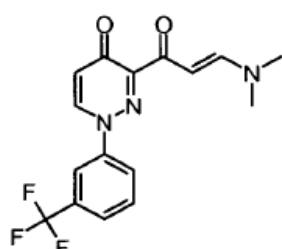
A-2: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metoxil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 15 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-2 se preparó comenzando a partir de p-anisidina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 83 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfo.

EM: M = 300,0 (M+H)⁺

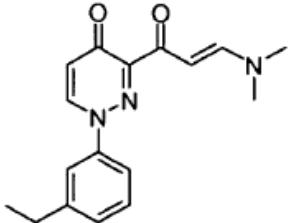
- 20 A-3: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 25 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-3 se preparó comenzando a partir de 3-trifluorometilanilina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 77 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfo.

EM: M = 338,0 (M+H)⁺

- 30 A-4: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-etil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

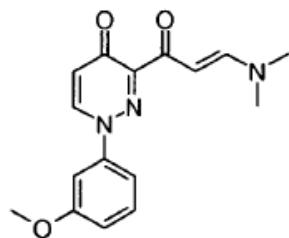


- 35 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-4 se preparó comenzando a partir de 3-etilanilina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 95 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfo.

EM: M = 298,3 (M+H)⁺

A-5: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

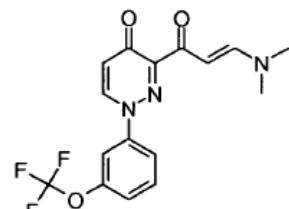
40



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-5 se preparó comenzando a partir de m-anisidina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 85 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfó.

EM: M = 300,1 (M+H)⁺

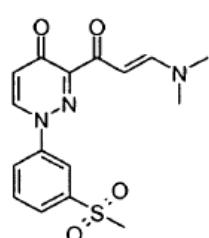
A-6: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-6 se preparó comenzando a partir de 3-trifluorometoxianilina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 72 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfó.

EM: M = 354,1 (M+H)⁺

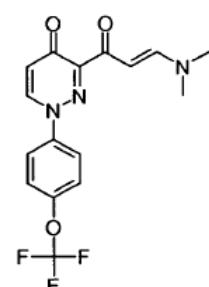
A-7: 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-7 se preparó comenzando a partir de 3-metansulfonilanilina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 44 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfó.

EM: M = 348,2 (M+H)⁺

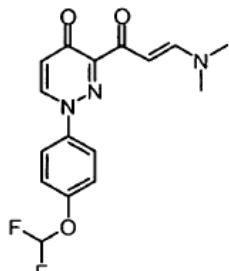
A-8: 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-8 se preparó comenzando a partir de 4-trifluorometoxianilina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 90 % para la síntesis de dos pasos como un material amorfó.

EM: M = 354,2 (M+H)+

A-9: 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona



5

a) 3-(4-difluorometoxi-fenilazo)-pentano-2,4-diona

Una solución de 4-difluorometoxi-fenilamina (2 g, 13 mmol) se enfrió a -6°C y se añadió ácido fosfórico (85%, 13 mL) seguido por ácido nítrico (65%, 9 mL) muy lentamente. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente se agitó 15 minutos para la disolución completa. La solución se enfrió de nuevo a -6°C y nitrito de sodio sólido (0,954 g, 13,8 mmol) se añadió durante 5 minutos seguido de hielo picado. La mezcla de reacción se añadió en una suspensión de pentano-2,4-diona (1,32 g, 13,2 mmol) y acetato de potasio (24,1g, 251 mmol) en etanol (130 mL) a 0°C. La agitación continuó durante 15 min. a 0-5 °C y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio se añadió hasta que el pH fue de 9-10. La solución se extrajo con diclorometano (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para obtener 3,6 g (100%) del producto final que se utilizó como material bruto en el siguiente paso.

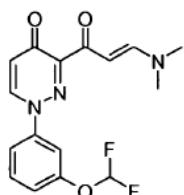
EM: M = 269,1 (M-H)+

20 b) 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona

[0105] 3-(4-difluorometoxi-fenilazo)-pentano-2,4-diona (3,2 g; 12 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml) y se calentó a 110 °C durante 60 min. El N,N-dimetilformamida dimetil acetal se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano-metanol 1/0 a 9/1) para proporcionar 3,34 g (84 %) de un material amarillo amorofo.

EM: M = 336,3 (M+H)+

A-10: 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona

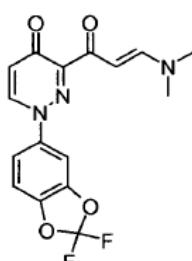


30

[0107] De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-10 se preparó a partir de 3-difluorometoxi-fenilamina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 90 % para la síntesis de dos pasos como un sólido marrón.

35 EM: M = 336,3 (M+H)+

A-11: 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona



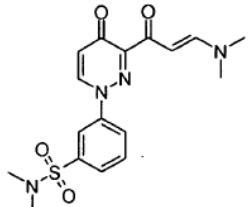
40

De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-11 se preparó a partir de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina y 2,4-pentadiona en un rendimiento del 50 % para la síntesis de dos pasos como un sólido marrón.

EM: M = 350,2 (M+H)+

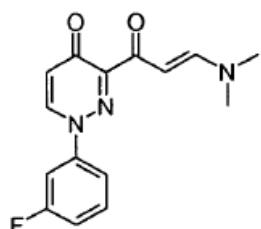
5

A-12: 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



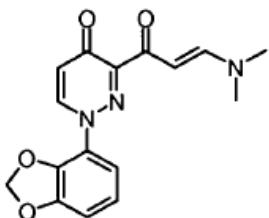
- 10 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-12 se preparó a partir de 3-amino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 2,4-pentadiona como un material amorfico.
EM: M = 377,2 (M+H)+

15 A-13: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona



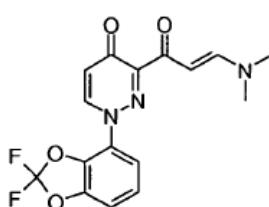
- 20 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-13 se preparó a partir de 3-fluoroanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfico.
EM: M = 288,1 (M+H)+

A-14: 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona



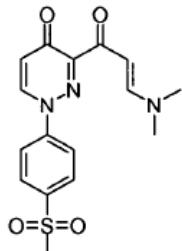
- 25 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-14 se preparó a partir de benzo[1,3]dioxol-4-ilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfico.
EM: M = 314,2 (M+H)+

30 A-15: 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona



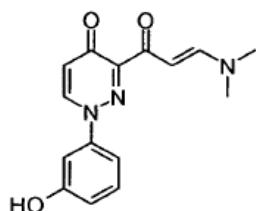
- 35 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-15 se preparó a partir de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfico.
EM: M = 350,2 (M+H)+

A-16: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



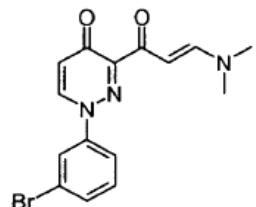
- 5 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-16 se preparó comenzando a partir de 4-metansulfonanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 348,2 (M+H)+

10 A-17: 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-hidroxifenil)-1H-piridazin-4-ona



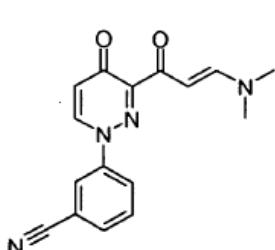
- 15 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-17 se preparó a partir de 3-aminofenol y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 286,1 (M+H)+

A-18: 1-(3-bromo-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona



- 20 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-18 se preparó a partir de 3-bromoanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 348,0 (M+H)+

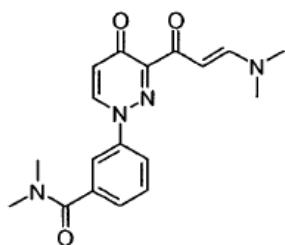
25 A-19: 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo



- 30 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-19 se preparó a partir de 3-aminobenzonitrilo y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 295,3 (M+H)+

A-20: 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida

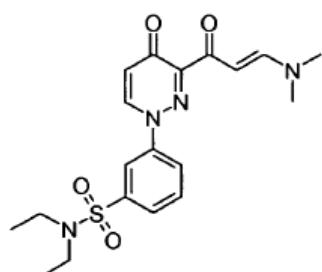
35



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-20 se preparó a partir de 3-amino-N,N-dimetil-benzamida y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

5 EM: M = 341,2 (M+H)+

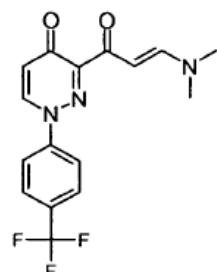
A-21: 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-pyridazin-1-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide



10 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-21 se preparó a partir de 3-amino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

EM: M = 405,4 (M+H)+

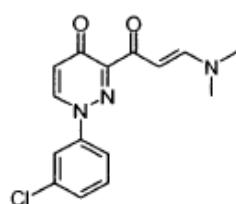
15 A-22: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pyridazin-4-ona



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-22 se preparó comenzando a partir de 4-trifluorometilanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

20 EM: M = 338,1 (M+H)+

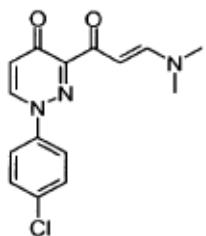
A-23: 1-(3-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-pyridazin-4-ona



25 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-23 se preparó a partir de 3-cloroanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

EM: M = 304,1 (M+H)+

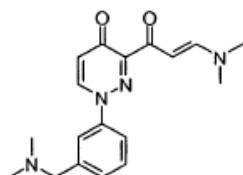
30 A-24: 1-(4-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-pyridazin-4-ona



De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-24 se preparó a partir de 4-cloroanilina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

5 EM: M = 304,1 (M+H)⁺

A-25: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-dimethylaminomethyl-fenil)-1H-piridazin-4-ona



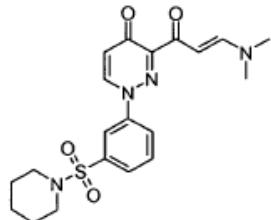
10

De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-25 se preparó a partir de 3-dimethylaminomethyl-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

EM: M = 327,3 (M+H)⁺

15

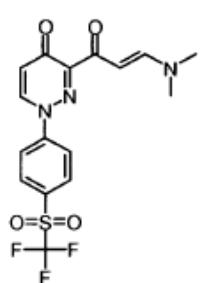
A-26: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-[3-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



20 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-26 se preparó a partir de 3-(piperidina-1-sulfonyl)-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.
EM: M = 417,2 (M+H)⁺

25

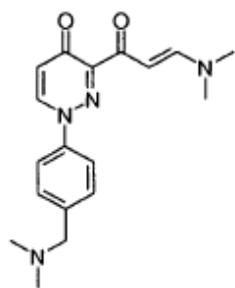
A-27: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-27 se preparó comenzando a partir de 4-trifluorometanosulfonil-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

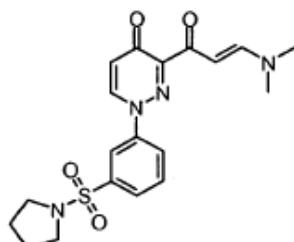
EM: M = 402,2 (M+H)⁺

A-28: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-dimethylaminomethyl-fenil)-1H-piridazin-4-ona



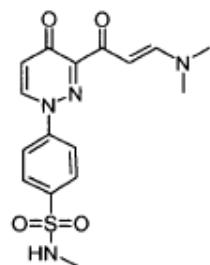
- De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-28 se preparó a partir de 4-dimetilaminometil-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.
 5 EM: M = 327,3 (M+H)+

A-29: 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



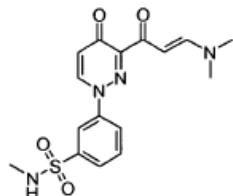
- 10 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-29 se preparó a partir de 3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfo.
 EM: M = 403,2 (M+H)+

15 A-30: 4-[3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida



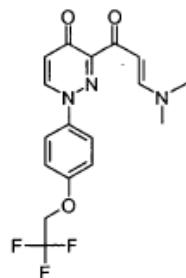
- 20 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-30 se preparó a partir de 4-amino-N-metil-bencenosulfonamida y 2,4-pentadiona como un material amorfo.
 EM: M = 363,1 (M+H)+

A-31: 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida



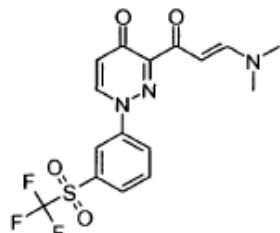
- 25 [0149] De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-31 se preparó a partir de 3-amino-N-metil-bencenosulfonamida y 2,4-pentadiona como un material amorfo.
 EM: M = 363,2 (M+H)+

30 A-32: 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



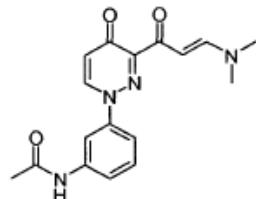
- 5 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-32 se preparó a partir de 4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 368,1 (M+H)⁺

A-33: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyridazin-4-one



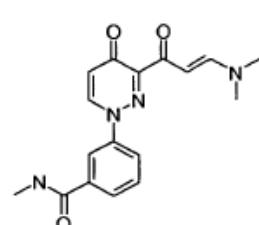
- 10 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-33 se preparó comenzando a partir de 3-trifluorometanatosulfonil-fenilamina y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 402,2 (M+H)⁺

A-34: N-{3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-pyridazin-1-il]-fenil}-acetamida



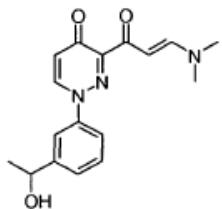
- 20 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-34 se preparó a partir de N-(3-amino-fenil)-acetamida y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 327,2 (M+H)⁺

A-35: 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-pyridazin-1-il]-N-metil-benzamida



- 25 De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-1, el material de partida A-35 se preparó a partir de 3-amino-N-metil-benzamida y 2,4-pentadiona como un material amorfio.
EM: M = 327,2 (M+H)⁺

A-36: 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-pyridazin-4-one



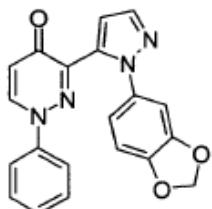
De acuerdo con el método descrito para la síntesis del material de partida A-9, el material de partida A-36 se preparó a partir de 1-(3-amino-fenil)-etanol y 2,4-pentadiona como un material amorfo.

5 EM: M = 314,2 (M+H)+

B. Productos finales:

10 Ejemplo 1

3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

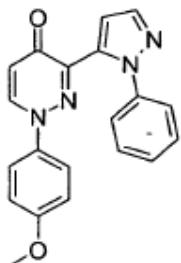


15 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) (0,2 g; 0,74 mmol) y 3,4-metilendioxifenilhidrazina (0,136 g; 0,89 mmol) se disolvieron en un tubo sellado en ácido acético (4 ml) y se irradiaron a 180°C durante 10 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,80 g (30 %) de producto final.

EM: M = 359,0 (M+H)+

20 Ejemplo 2

1-(4-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

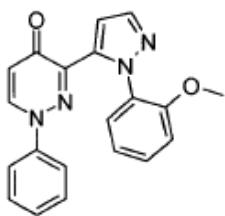


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-2) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 81 %.

EM: M = 345,0 (M+H)+

30 Ejemplo 3

3-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

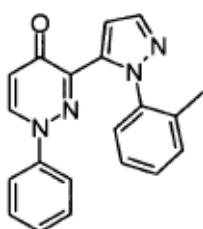


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2-metoxifenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 61 %.

5 EM: M = 345,1 (M+H)+

Ejemplo 4

10 1-fenil-3-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

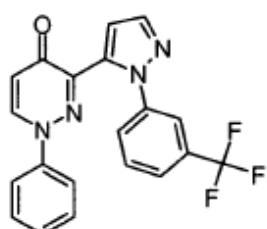


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y o-tolilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 55 %.

15 EM: M = 329,1 (M+H)+

Ejemplo 5

20 1-fenil-3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

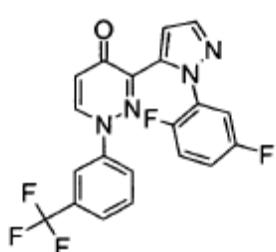


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 3-(trifluorometil)-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 58 %.

25 EM: M = 383,0 (M+H)+

Ejemplo 6

30 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

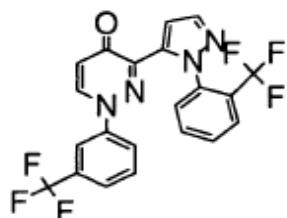


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 2,5-difluorofenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 in 32 % rendimiento del.

EM: M = 419,1 (M+H)+

Ejemplo 7

- 5 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



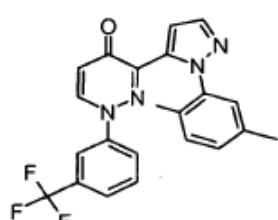
10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y o-trifluorometil-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 46 %.

EM: M = 451,1 (M+H)+

Ejemplo 8

- 15 3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20

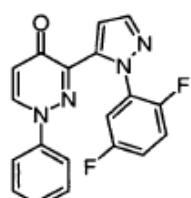


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 2,5-dimethyl-phenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 88 %.

EM: M = 411,1 (M+H)+

Ejemplo 9

- 30 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

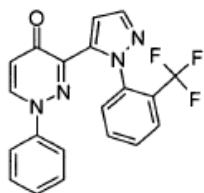


35 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2,5-difluorofenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 24 %.

EM: M = 351,1 (M+H)+

Ejemplo 10

- 40 1-fenil-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



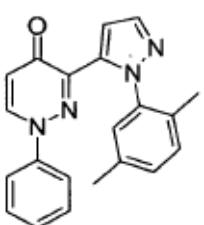
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y o-trifluorometil-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 34 %.

5 EM: M = 383,0 (M+H)⁺

Ejemplo 11

3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

10



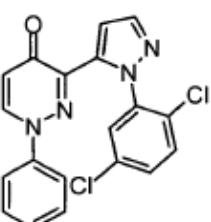
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2,5-dimetil-fenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 74 %.

15 EM: M = 343,2 (M+H)⁺

Ejemplo 12

3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

20



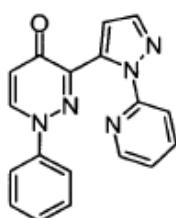
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2,5-diclorofenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 23 %.

25 EM: M = 383,0 (M+H)⁺

Ejemplo 13

1-fenil-3-(2-piridin-2H-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

30



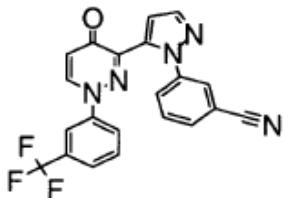
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 64 %.

35 EM: M = 316,1 (M+H)⁺

Ejemplo 14

3-[5-{4-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il}-pirazol-1-il]-benzonitrilo

5



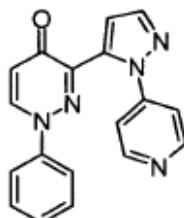
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 59 %.

10

EM: M = 408,1 (M+H)+

Ejemplo 15

15 1-fenil-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



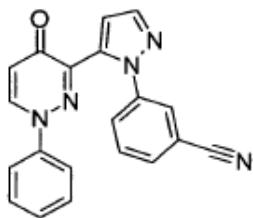
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 4-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 11 %.

20

EM: M = 316,1 (M+H)+

Ejemplo 16

25 3-[5-(4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo



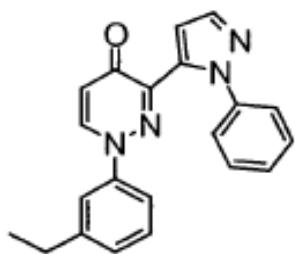
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 55 %.

30

EM: M = 340,1 (M+H)+

Ejemplo 17

35 1-(3-etil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

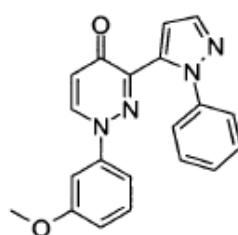


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-etil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-4) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 87 %.

5 EM: M = 343,1 (M+H)+

Ejemplo 18

10 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

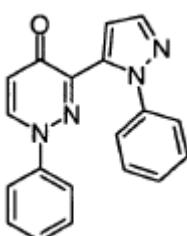


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-5) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 71 %.

EM: M = 345,1 (M+H)+

Ejemplo 19

20 1-fenil-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

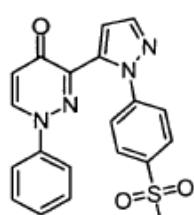


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 81 %.

EM: M = 315,1 (M+H)+

Ejemplo 20

30 3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



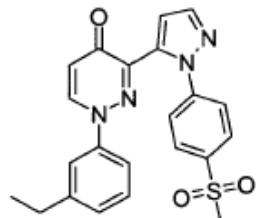
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 4-

(metilsulfonil)fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 12 %.
EM: M = 392,9 (M+H)+

Ejemplo 21

5

1-(3-etil-fenil)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

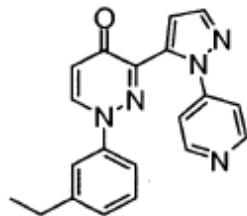


- 10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-etil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-4) y 4-(metilsulfonil)fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 50 %.
EM: M = 421,1 (M+H)+

Ejemplo 22

15

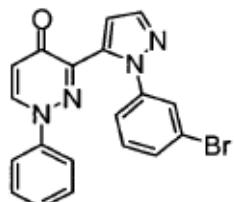
1-(3-etil-fenil)-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



- 20 [0203] El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-etil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-4) y 4-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 47 %.
EM: M = 344,1 (M+H)+

Ejemplo 23 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

25

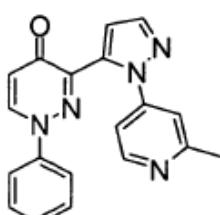


- 30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 3-bromofenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 80 %.
EM: M = 392,8 (M+H)+

Ejemplo 24

35

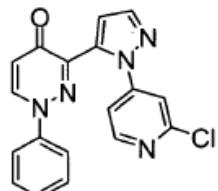
3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H,piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 37 %.
EM: M = 330,1 (M+H)+

5 Ejemplo 25

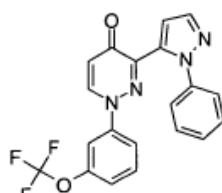
3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2-cloro-4-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 9 %.
EM: M = 350,1 (M+H)+

15 Ejemplo 26

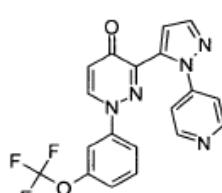
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 64 %.
EM: M = 399,1 (M+H)+

25 Ejemplo 27

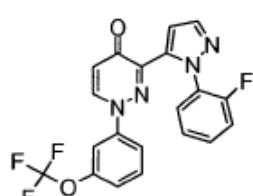
3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 4-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 16 %.
EM: M = 400,2 (M+H)+

35 Ejemplo 28

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

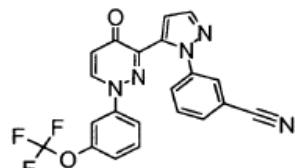


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 69 %.
 EM: M = 417,0 (M+H)+

5

Ejemplo 29

3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo



10

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 18 %.

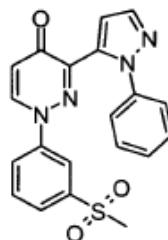
15

EM: M = 424,1 (M+H)+

Ejemplo 30

1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

20



25

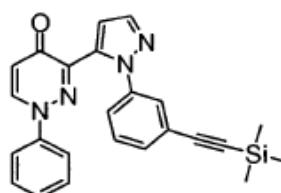
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 47 %.

EM: M = 393,0 (M+H)+

Ejemplo 31

1-fenil-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

30



35

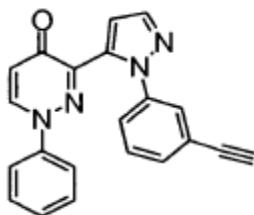
Una mezcla de 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 23, 87 mg, 0,22 mmol), etiniltrimetsilano (47 ul, 0,33 mmol), Cul (3 mg, 0,01 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (10 mg, 0,01 mmol), PPh₃ (122 mg, 0,44 mmol) y dimetilamina (596 ul, 3,3 mmol de una solución en etanol) en DMF (0,9 ml) se calentó a 120 °C durante 20 minutos bajo radiación con microondas. Tras la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa 50 mg (55 % rendimiento del) del producto se obtuvo como un material sólido.

EM: M = 411,2 (M+H)+

40

Ejemplo 32

3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



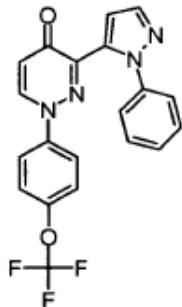
Una mezcla de 1-fenil-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 31, 50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (77 mg, 0,24 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 15 minutos. La agitación continuó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. El solvente se eliminó y el producto crudo obtenido se trituró con éter de dietilo. El material sólido se filtró y se secó para obtener 39 mg (rendimiento del 94 %) del producto.

EM: M = 339,3 (M+H)⁺

10

Ejemplo 33

3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



15

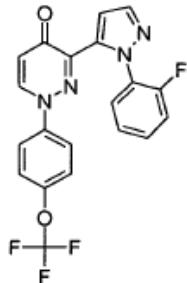
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 64 %.

EM: M = 399,1 (M+H)⁺

20

Ejemplo 34

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



25

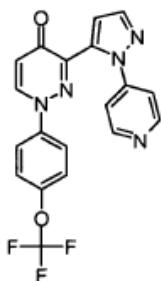
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 65 %.

EM: M = 417,0 (M+H)⁺

30

Ejemplo 35

3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



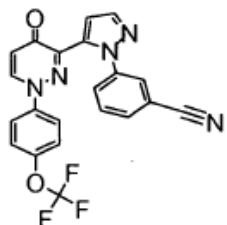
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazinopiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 32 %.

EM: M = 400,2 (M+H)⁺

Ejemplo 36

3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

10

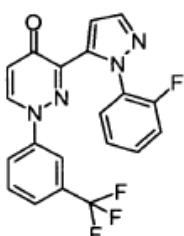


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 21 %.

EM: M = 424,1 (M+H)⁺

Ejemplo 37

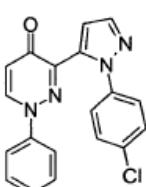
20 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 57 %.
EM: M = 401,0 (M+H)⁺

Ejemplo 38

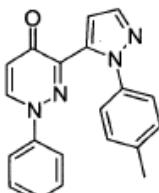
30 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 4-cloro-fenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 51 %.
EM: M = 349,2 (M+H)+

5 Ejemplo 39

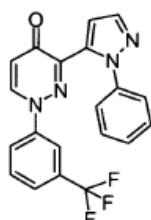
1-fenil-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y p-tolilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 67 %.
EM: M = 329,1 (M+H)+

15 Ejemplo 40

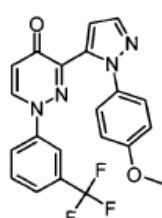
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 10 %.
EM: M = 383,4 (M+H)+

25 Ejemplo 41

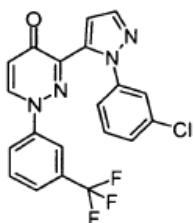
3-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 4-metoxi-fenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 10 %.
EM: M = 413,5 (M+H)+

35 Ejemplo 42

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

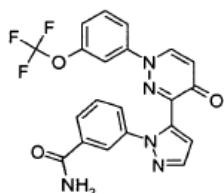


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y 3-cloro-fenilhidrazina x HCl de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1 en un rendimiento del 51 %.

EM: M = 417,4 (M+H)⁺

Ejemplo 43

10 3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzamida

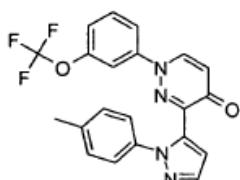


15 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 3-hidrazinobenzamida (2 eq) se disolvieron en un tubo sellado en ácido acético y se irradiaron al microondas a 120°C durante 15 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el producto deseado.

EM: M = 442,9 (M+H)⁺

Ejemplo 44

3-(2-p-Tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

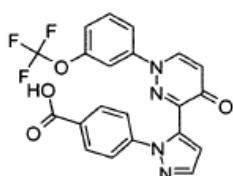


25 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y ptolil- hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 413,3 (M+H)⁺

Ejemplo 45

Ácido 4-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoico

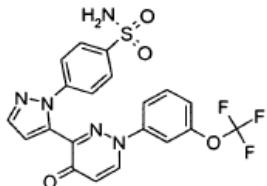


35 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y ácido 4-hidrazino-benzoico de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 442,9 (M)⁺

Ejemplo 46

4-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida



5

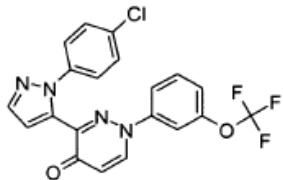
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 4hidrazino-bencenosulfonamida de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 478,0 (M+H)⁺

10

Ejemplo 47

3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



15

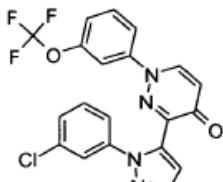
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (4-cloro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 432,9 (M+H)⁺

20

Ejemplo 48

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



25

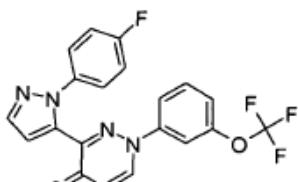
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-cloro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 433,2 (M+H)⁺

30

Ejemplo 49

3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



35

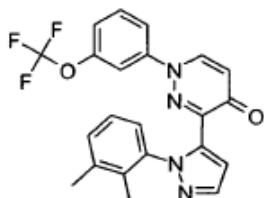
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (4-fluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 416,9 (M+H)⁺

40

Ejemplo 50

3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



5

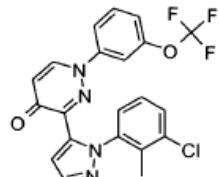
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (2,3-dimetil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 425,8 (M)+

10

Ejemplo 51

3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



15

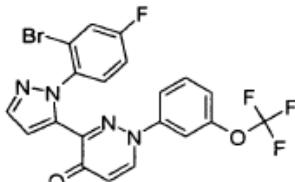
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-cloro-2-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 447,3 (M+H)+

20

Ejemplo 52

3-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



25

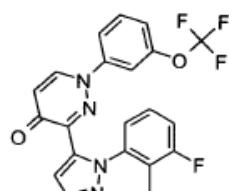
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (2-bromo- 4-fluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 496,9 (M+H)+

30

Ejemplo 53

3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



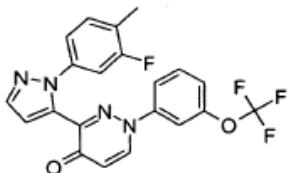
35

La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-fluoro-2-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 431,3 (M+H)+

Ejemplo 54

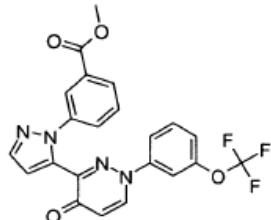
- 5 3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 10 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-fluoro-4-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 431,0 (M+H)+

Ejemplo 55

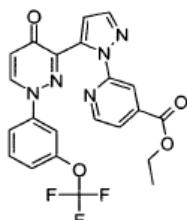
- 15 3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoato de metilo



- 20 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 3-hidrazino-benzoato de metilo de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 456,9 (M+H)+

Ejemplo 56

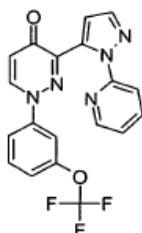
- 25 2-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-isonicotinato de etilo



- 30 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 2-hidrazino-isonicotinato de etilo (descrito en Anales Real Soc. Espan. Fis. Quire. (Madrid) Ser. B (1963), 59(3), 179-84) de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 454,0 (M+H)+

Ejemplo 57

- 35 3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

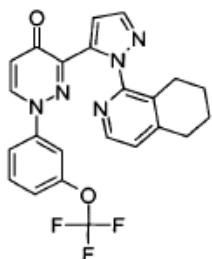


La reacción de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y piridin-2-il-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

5 EM: M = 472,0 (M+H)⁺

Ejemplo 58

10 3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

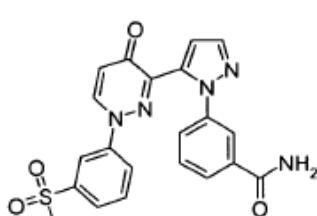


15 La reacción de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-hidrazina (preparado a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-ilamina comercial utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) en analogía a lo descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 400,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

20 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzamida

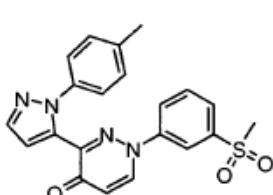


25 La reacción de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 3-hidrazino-benzamida de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 436,7 (M+H)⁺

Ejemplo 60

30 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

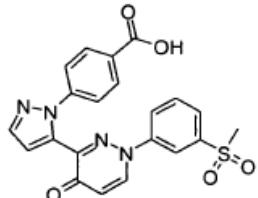


La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y ptolil- hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 407,3 (M+H)+

5 Ejemplo 61

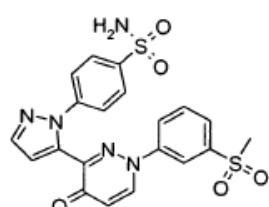
Ácido 4-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoico



10 La reacción de ácido 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 4-hidrazino-benzoico de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 437,0 (M+H)+

15 Ejemplo 62

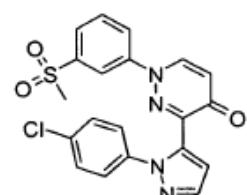
4-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida



20 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 4-hidrazino-bencenosulfonamida de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 471,9 (M+H)+

25 Ejemplo 63

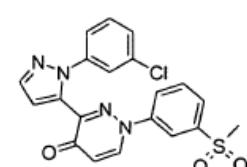
3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (4-cloro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 426,6 (M+H)+

35 Ejemplo 64

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



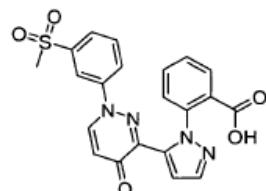
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (3-cloro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 427,1 (M+H)⁺

5

Ejemplo 65

Ácido 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoico



10

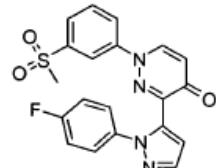
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y ácido 2-hidrazino-benzoico de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 437,0 (M+H)⁺

15

Ejemplo 66

3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20

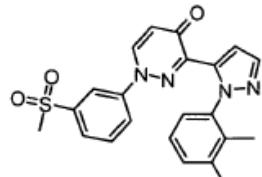
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (4-fluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 411,2 (M+H)⁺

25

Ejemplo 67

3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30

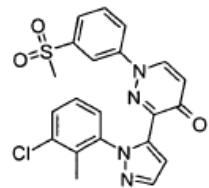
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (2,3-dimetil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 421,3 (M+H)⁺

35

Ejemplo 68

3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



40

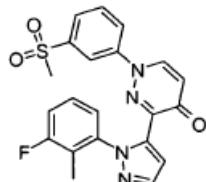
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (3-cloro-2-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 441,0 (M)+

5

Ejemplo 69

3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



10

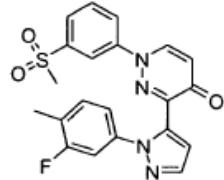
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (3-fluoro-2-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 425,2 (M+H)+

15

Ejemplo 70

3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20

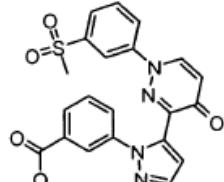
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (3-fluoro-4-metil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 425,3 (M+H)+

25

Ejemplo 71

3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoato de metilo



30

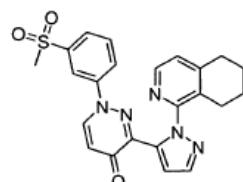
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 3-hidrazino-benzoato de metilo de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 451,0 (M+H)+

35

Ejemplo 72

1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



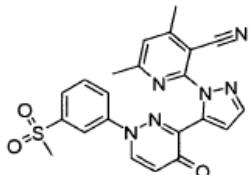
40

5 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-hidrazina (preparado a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-ilamina comercial utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) en analogía a lo descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 448,0 (M+H)⁺

Ejemplo 73

- 10 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-4,6-dimetil-nicotinonitrilo

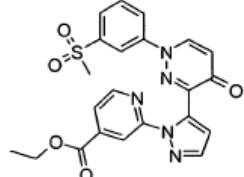


15 [0305] La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 2-hidrazino-4,6-dimetil-nicotinonitrilo de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 447,0 (M+H)⁺

Ejemplo 74

- 20 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-isonicotinato de etilo

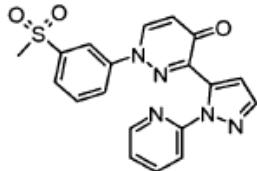


25 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 2-hidrazino-isonicotinato de etilo de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 466,0 (M+H)⁺

Ejemplo 75

- 30 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

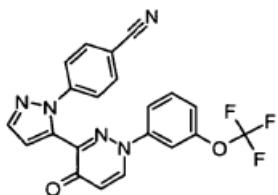


35 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y piridin- 2-il-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 393,9 (M+H)⁺

Ejemplo 76

- 40 4-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo



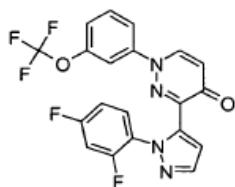
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 4-hidrazino-benzonitrilo de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

5 EM: M = 424,2 (M+H)⁺

Ejemplo 77

3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



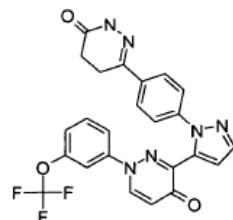
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

15 EM: M = 435,1 (M+H)⁺

Ejemplo 78

3-{2-[4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20

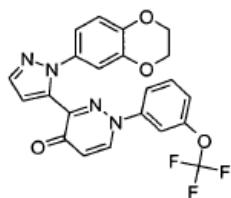


25 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 6-(4-hidrazino-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1990), 33(10), 2870-5) de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 495,0 (M+H)⁺

Ejemplo 79

30 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

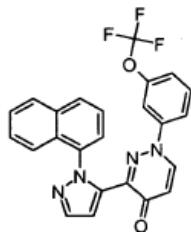


35 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 456,9 (M+H)⁺

Ejemplo 80

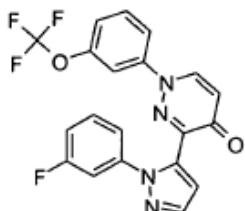
3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 449,0 (M+H)+

10 Ejemplo 81

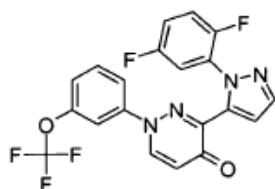
3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 15 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-fluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 416,9 (M+H)+

20 Ejemplo 82

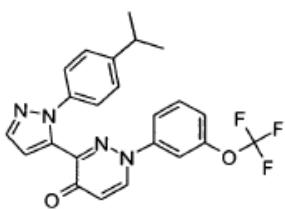
3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 25 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (2,5-difluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 435,0 (M+H)+

30 Ejemplo 83

3-[2-(4-Isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

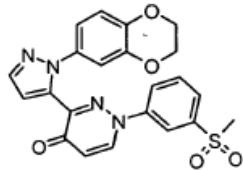


- 35 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (4-isopropil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 441,0 (M+H)+

Ejemplo 84

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

5



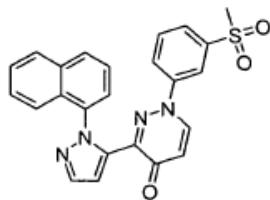
La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

10 EM: M = 451 (M+H)+

Ejemplo 85

1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

15

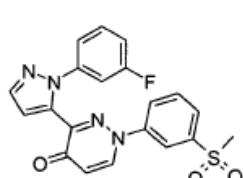


3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y naftalen-1-il-hidrazina (2 eq.) se disolvieron en un tubo sellado en DMF con 2 gotas de ácido acético y se irradió al microondas a 120°C durante 15 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el producto deseado.

EM: M = 442,9 (M+H)+

Ejemplo 86

25 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

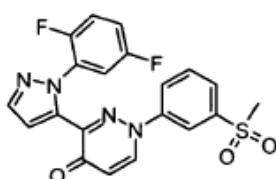


30 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (3-fluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 410,6 (M+H)+

Ejemplo 87

35 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

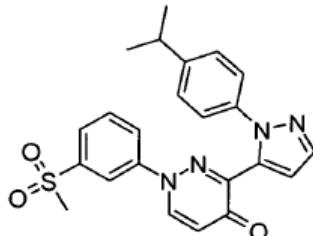


40 La reacción de 3-((E)-3-dimetilanilino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (2,5-difluoro-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 43 proporcionó el producto deseado.

EM: M = 428,6 (M+H)+

Ejemplo 88

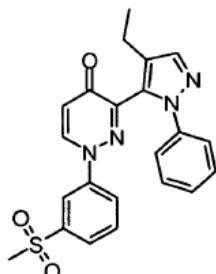
- 5 3-[2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 10 La reacción de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (4-isopropil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el ejemplo 85 proporcionó el producto deseado.
EM: M = 435,3 (M+H)+

Ejemplo 89

- 15 3-(4-etil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 20 a) Preparación de 2-(3-metanosulfonil-fenilazo)-3-oxo-butirato de etilo
Una solución de nitrito de sodio (1,22 g, 1,05 eq.) en agua (6ml) se añadió por goteo a una solución de clorhidrato de 3-metilsulfonilanilina en HCl 1N (60ml) a 0° y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Una solución de acetato de etilo (2,74 g, 2,66 ml) en etanólico (6ml) agua (100ml) se añadió entonces a esta temperatura, seguido de acetato de amonio a pH 6 y en agitación a esta temperatura durante 3h. La dilución con EtOAc, separación de fases y la concentración de la fase orgánica proporcionó el producto bruto (5,33g) que se utilizó directamente para el siguiente paso.

25 EM: M = 313,1 (M+H)+

- 30 b) 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazina-3-carboxilato de etilo

Una solución de 2-(3-metanosulfonil-fenilazo)-3-oxo-butirato de etilo (5g) en DMF seco se trató con N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (2,098g, 1,1eq) y la mezcla se agitó a 90° durante 2h. La adición de N,N-dimetilformamida-dimiel acetal (0,3eq) y la agitación a 90° durante 1 h seguido de la concentración y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente: heptano/acetato de etilo, después diclorometano/metanol) proporcionó 2,4g (47%) del compuesto del título.

35 EM: M = 323,0 (M+H)+

c) metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazina-3-carboxílico

40 A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3eq, 1,725g) en diclorometano seco (60ml) a -5°, se añadió lentamente Me₃Al (solución 2M en tolueno, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30min, después se enfrió a -5° seguido de una lenta adición de una solución de 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazina-3-carboxilato de etilo (1,9g) en diclorometano seco (30ml). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 1h después se repartió entre diclorometano y NOH 1N y tras la separación de capas y concentración, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol para proporcionar el producto (0,92g, 46%).

45 EM: M = 338,1 (M+H)+ d) 3-Butiril-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

A una solución de metoxi-metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazina-3-carboxílico (0,35g) en THF seco a -10°, se añadió bromuro de n-propil magnesio (2,0M en THF, 1,1 eq.) y tras 1h a esta temperatura la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se evaporó y se purificó parcialmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (dclorometano/metanol) y se utilizó directamente para el siguiente paso (0,115g).

5 EM: M = 321,1 (M+H)+ e) 3-{2-[1-dimetilamino-met-(E)-iliden]-butiril}-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

Una solución de 3-butiril-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (0,96 g) en DMF seco (3 ml) se trató con N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (1,1eq) y la mezcla se agitó a 120° durante 16h. La concentración a 1,5ml y la posterior adición de N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (1,35 eq.) y agitación a 120° durante 15h seguido de concentración y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (dclorometano/metanol) proporcionó el producto bruto (0,37mg) que se utilizó directamente para el siguiente paso.

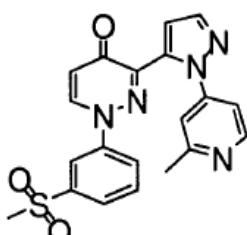
10 EM: M = 376,2 (M+H)+ (f) 3-(4-etil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

15 3-{2-[1-dimetilamino-met-(E)-iliden]-butiril}-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona y fenil hidrazina (1,5 eq) se disolvieron en un tubo sellado en DMF con 2 gotas de ácido acético y se irradió al microondas a 120°C durante 15 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el producto deseado.

20 EM: M = 421,2 (M+H)+

Ejemplo 90

1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

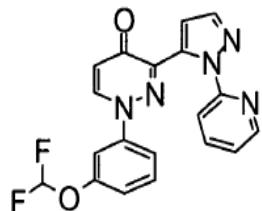


25 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) (0,05g; 0,144 mmol) y 4-hidrazino-2-metilpiridina (0,03g; 0,187mmol) se disolvieron en un tubo sellado en dimetilformamida (0,6 ml) y se irradió a 180°C durante 10 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,02 g (34,1 %) de producto final

30 EM: M = 408,4 (M+H)+

Ejemplo 91

35 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

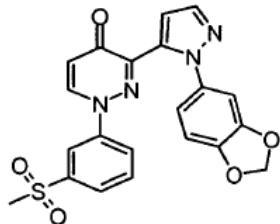


40 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) (0,05 g; 0,149mmol) y 2-hidrazinopiridina (0,021g; 0,194 mmol) se disolvieron en un tubo sellado en etanol (0,6 ml) con cantidades catalíticas de HCl y se irradiaron a 160°C durante 5 min. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 0,023 g (40,5 %) de producto final.

EM: M = 382,2 (M+H)+

Ejemplo 92

3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

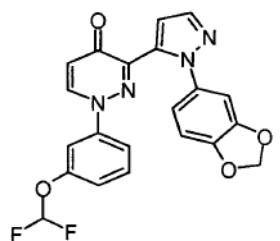


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 10 %.

EM: M = 437,3 (M+H)+

Ejemplo 93

3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

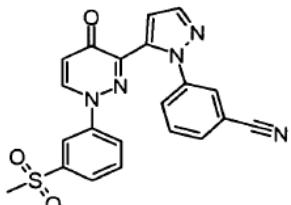


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 16 %.

EM: M = 425,2 (M+H)+

Ejemplo 94

3-{5-[1-(3-metanosulfonilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

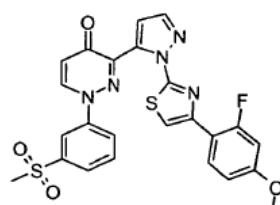


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 3-hidrazino-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 61 %.

EM: M = 418,3 (M+H)+

Ejemplo 95

3-{2-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il}-1-(3-metanosulfonilfenil)-1H-piridazin-4-ona

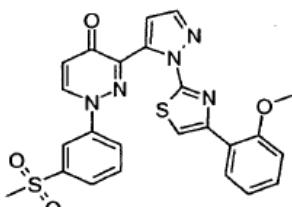


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y [4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 41 %.

5 EM: M = 524,13 (M+H)+

Ejemplo 96

10 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-{2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il}-1H-piridazin-4-ona

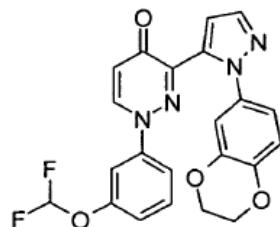


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y [4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 21 %.

EM: M = 506,2,13 (M+H)+

Ejemplo 97

20 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

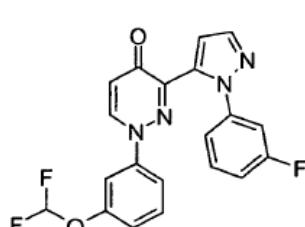


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 52 %.

EM: M = 439,1 (M+H)+

Ejemplo 98

30 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

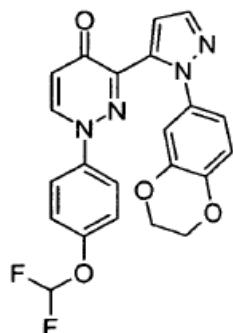


35 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y (3-fluoro-fenil)-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 37 %.

EM: M = 399,1 (M+H)+

40 Ejemplo 99

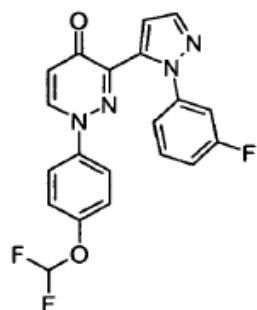
1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazo1-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-9) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 33 %.
5
EM: M = 439,1 (M+H)+

Ejemplo 100

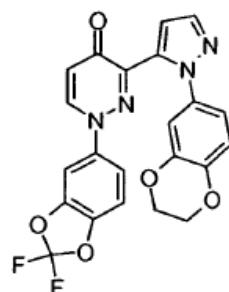
10 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-9) y (3-fluoro-fenil)-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 62 %.
15
EM: M = 399,1 (M+H)+

Ejemplo 101

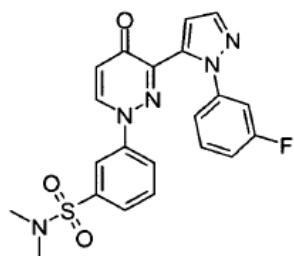
1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-11) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91 en un rendimiento del 22 %.
25
EM: M = 453,2 (M+H)+

Ejemplo 102

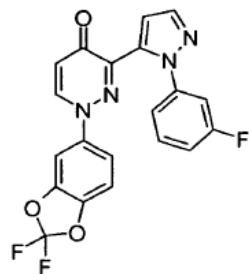
3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida (A-12) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 5 EM: M = 440,2 (M+H)+

Ejemplo 103

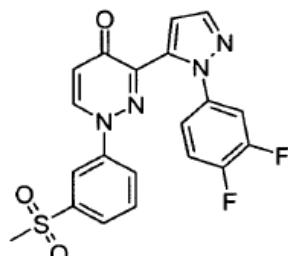
10 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)1H-piridazin-4-ona (A-11) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 15 EM: M = 413,2 (M+H)+

Ejemplo 104

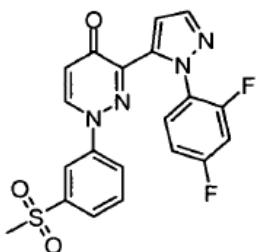
20 3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 3,4-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 25 EM: M = 429,2 (M+H)+

Ejemplo 105

30 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



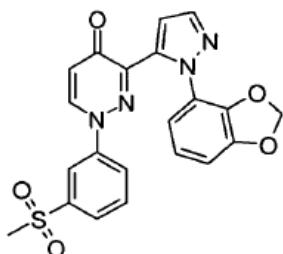
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 2,4-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

EM: M = 429,1 (M+H)⁺

5

Ejemplo 106

3-(2-benzo[1,3]dioxol-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfon-fenil)-1H-piridazin-4-ona



10

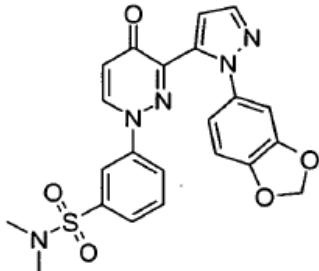
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15

EM: M = 437,3 (M+H)⁺

Ejemplo 107

20 3-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



25

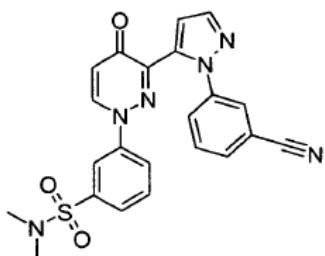
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 466,2 (M+H)⁺

30

Ejemplo 108

3-{3-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

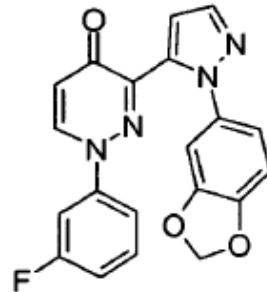


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 447,3 (M+H)+

Ejemplo 109

10 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona

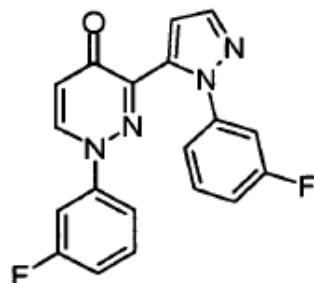


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-13) y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 377,2 (M+H)+

20 Ejemplo 110

1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

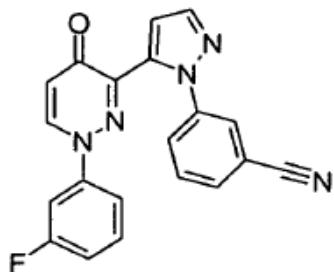


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-13) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 351,3 (M+H)+

30 Ejemplo 111

3-{5-[1-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

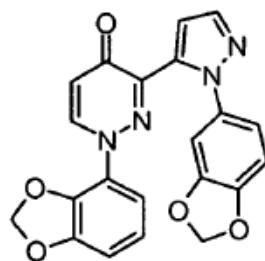


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-13) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 358,1 (M+H)⁺

Ejemplo 112

10 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

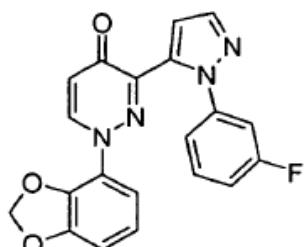


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-14) y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrato de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 403,2 (M+H)⁺

Ejemplo 113

20 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

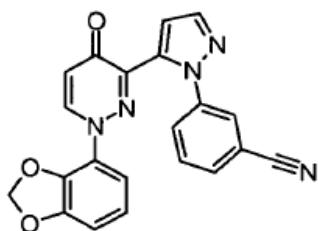


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-14) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 377,2 (M+H)⁺

Ejemplo 114

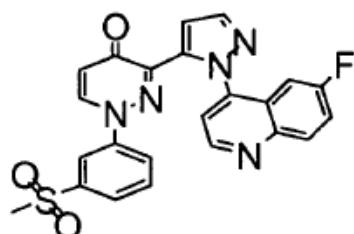
30 3-[5-(1-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-14) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 5 EM: M = 384,2 (M+H)⁺

Ejemplo 115

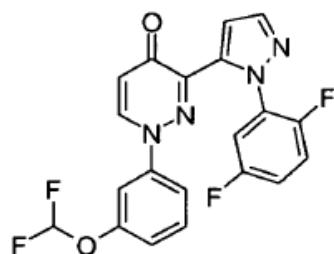
10 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 15 EM: M = 462,3 (M+H)⁺

Ejemplo 116

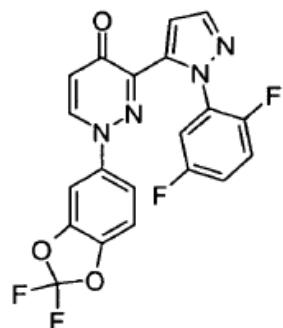
20 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 25 EM: M = 417,2 (M+H)⁺

Ejemplo 117

30 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

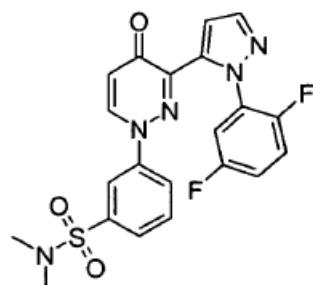


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-11) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 5 EM: M = 431,2 (M+H)+

Ejemplo 118

3-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

10



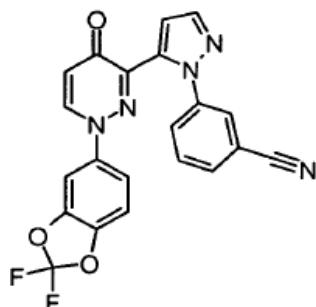
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 458,2 (M+H)+

Ejemplo 119

3-{5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

20

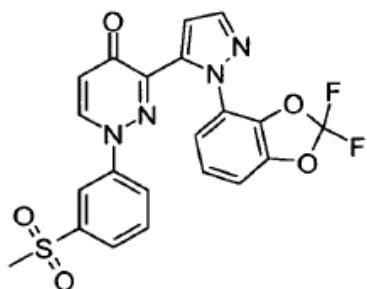


[0402] El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-11) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 420,2 (M+H)+

Ejemplo 120

30 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

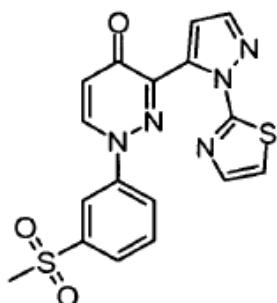


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 473,2 (M+H)⁺

Ejemplo 121

10 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

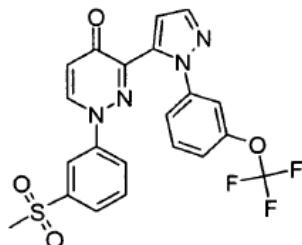


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y tiazol-2-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 400,1 (M+H)⁺

Ejemplo 122

20 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

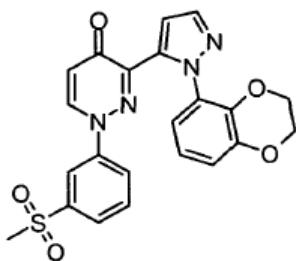


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 3-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

EM: M = 477,2 (M+H)⁺

Ejemplo 123

30 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



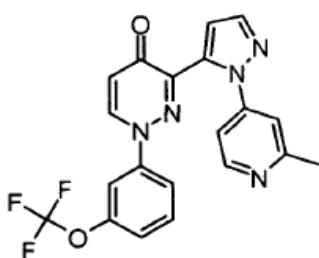
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 451,2 (M+H)+

Ejemplo 124

3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



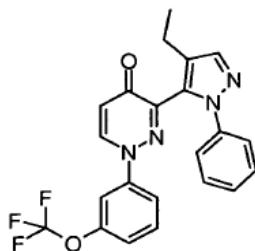
[0412] El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

15 EM: M = 414,2 (M+H)+

Ejemplo 125

3-(4-etil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20



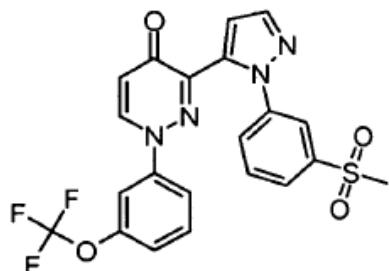
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-trifluorometoxianilina en lugar de 3-metilsulfonilanilina aplicando la secuencia de síntesis descrita para el ejemplo 89.

25 EM: M = 427,2 (M+H)+

Ejemplo 126

3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

30

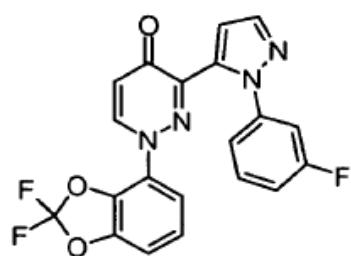


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 477,2 (M+H)⁺

Ejemplo 127

10 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

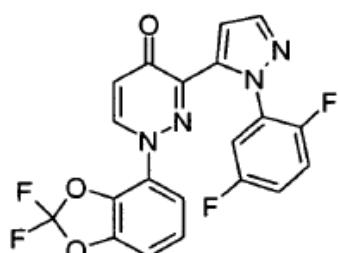


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-15) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 413,2 (M+H)⁺

Ejemplo 128

20 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

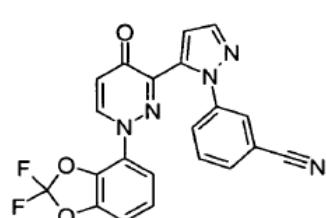


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-15) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 431,2 (M+H)⁺

Ejemplo 129

30 3-{5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo



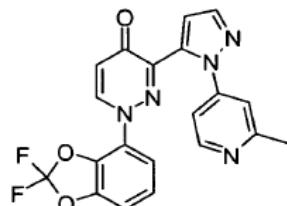
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-15) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 420,2 (M+H)+

5

Ejemplo 130

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



10

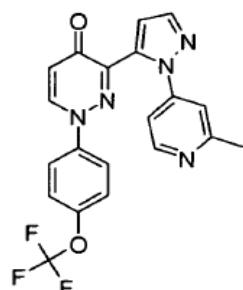
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-15) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 410,3 (M+H)+

15

Ejemplo 131

3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20

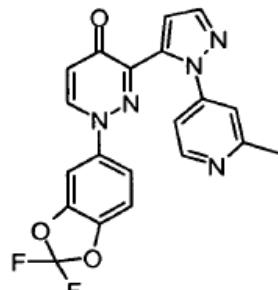
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 414,2 (M+H)+

25

Ejemplo 132

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



30

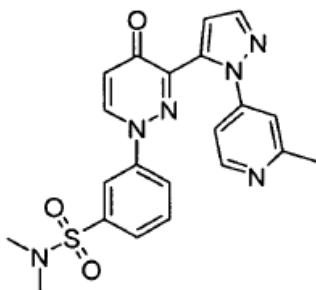
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)1H-piridazin-4-ona (A-11) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 410,2 (M+H)+

35

Ejemplo 133

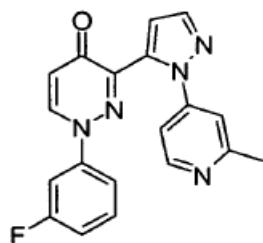
N,N-dimetil-3-{3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-bencenosulfonamida



5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-oxo-4H-pyridazin-1-il]-N,N-dimethylbenzenesulfonamida (A-12) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 437,2 (M+H)⁺

Ejemplo 134

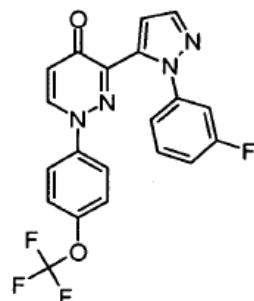
10 1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-pyridazin-4-ona



15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pyridazin-4-ona (A-13) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 348,2 (M+H)⁺

Ejemplo 135

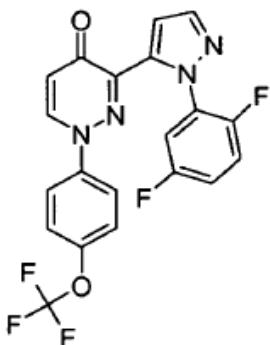
20 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pyridazin-4-ona



25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pyridazin-4-ona (A-8) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 417,2 (M+H)⁺

Ejemplo 136

30 3-(2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pyridazin-4-ona



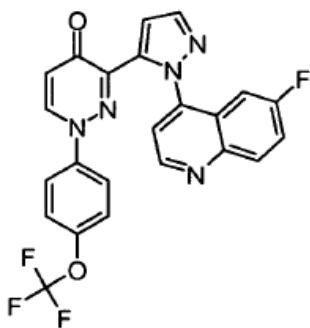
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 435,3 (M+H)+

Ejemplo 137

3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



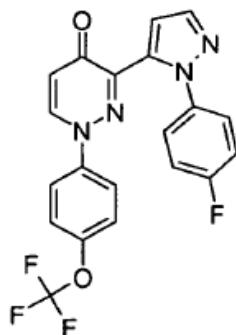
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 468,2 (M+H)+

Ejemplo 138

3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20

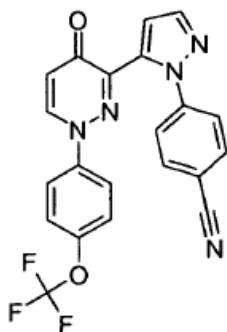


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

25 EM: M = 417,1 (M+H)+

Ejemplo 139

4-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo



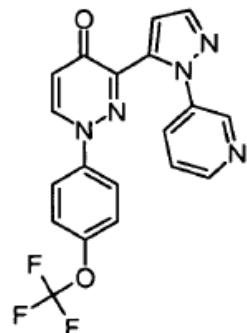
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 424,1 (M+H)+

Ejemplo 140

3-(2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



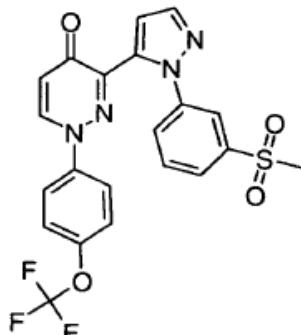
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y piridina-3-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

15 EM: M = 400,1 (M+H)+

Ejemplo 141

3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20

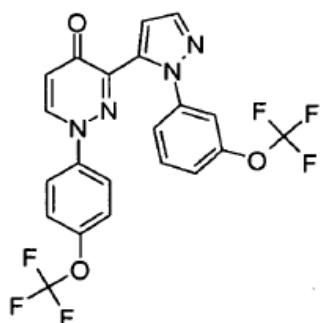


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 477,0 (M+H)+

Ejemplo 142

1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

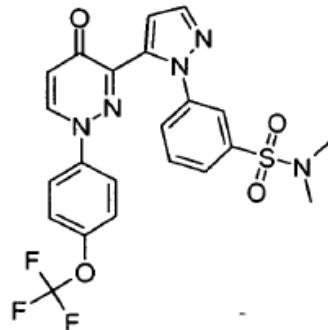


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 3-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 483,2 (M+H)⁺

Ejemplo 143

10 N,N Dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida

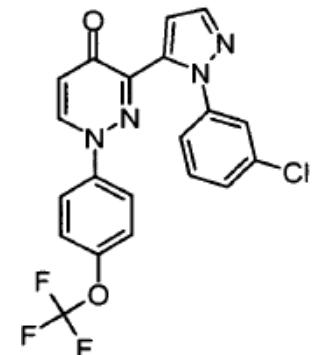


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 3-hidrazino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 506,1 (M+H)⁺

Ejemplo 144

20 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil))-1H-piridazin-4-ona

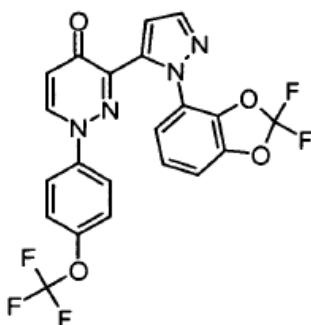


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 433,3 (M+H)⁺

Ejemplo 145

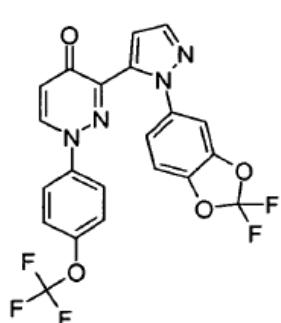
30 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 479,0 (M+H)⁺

Ejemplo 146

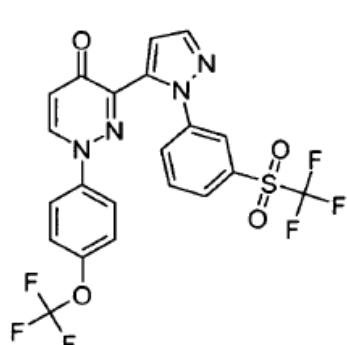
3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 479,0 (M+H)⁺

Ejemplo 147

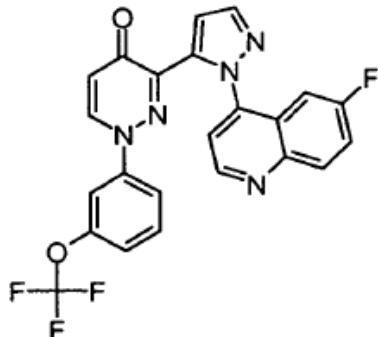
3-[2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



[0458] El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 531,1 (M+H)⁺

Ejemplo 148

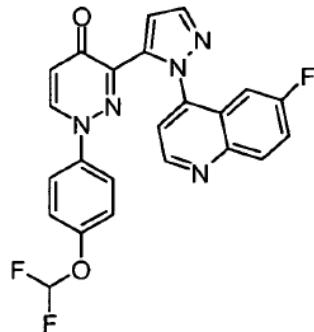
3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 468,2 (M+H)+

10 Ejemplo 149

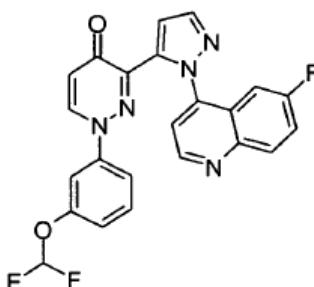
1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-9) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 450,1 (M+H)+

20 Ejemplo 150

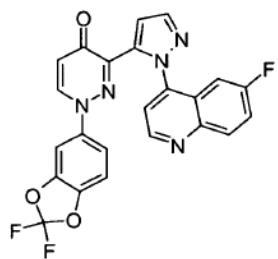
1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 450,1 (M+H)+

30 Ejemplo 151

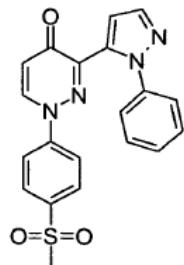
1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-pyridazin-4-ona (A-11) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 464,1 (M+H)⁺

Ejemplo 152

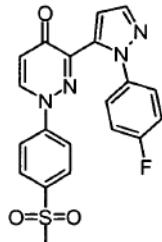
- 10 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-pyridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pyridazin-4-ona (A-16) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 393,1 (M+H)⁺

Ejemplo 153

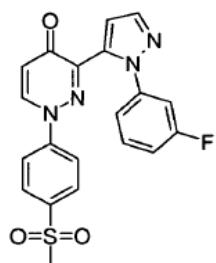
- 20 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pyridazin-4-ona



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pyridazin-4-ona (A-16) y 4-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 411,1 (M+H)⁺

Ejemplo 154

- 30 3-(2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pyridazin-4-ona

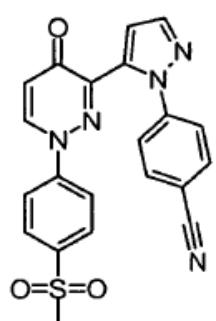


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 411,1 (M+H)+

Ejemplo 155

10 4-{5-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

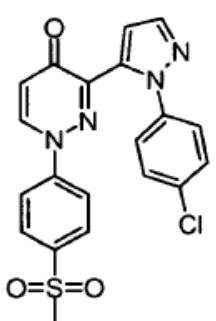


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y 4-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

15 EM: M = 418,1 (M+H)+

Ejemplo 156

20 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

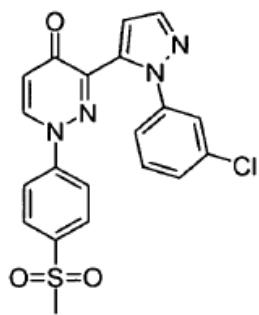


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y 4-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

25 EM: M = 427,1 (M+H)+

Ejemplo 157

30 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



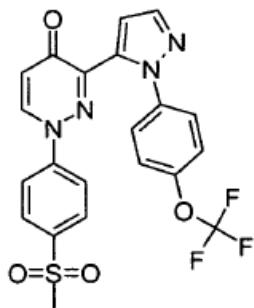
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 427,1 (M+H)⁺

Ejemplo 158

1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

10



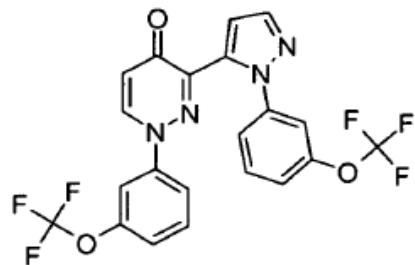
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y 4-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

15 EM: M = 477,1 (M+H)⁺

Ejemplo 159

1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

20



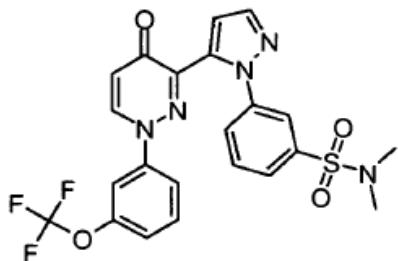
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 3-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 483,2 (M+H)⁺

Ejemplo 160

N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida

30

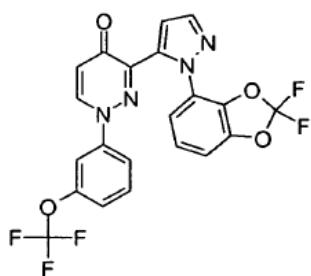


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 3-hidrazino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 506,1 (M+H)⁺

Ejemplo 161

10 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

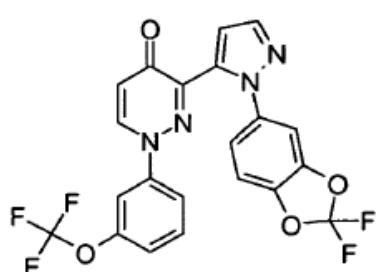


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxo-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 479,1 (M+H)⁺

Ejemplo 162

20 3-(2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

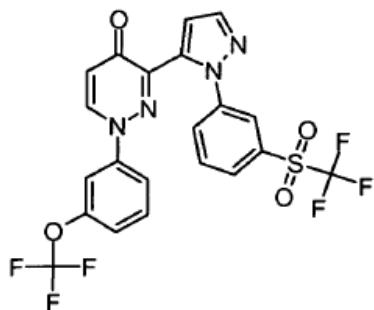


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 479,1 (M+H)⁺

Ejemplo 163

30 3-12-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

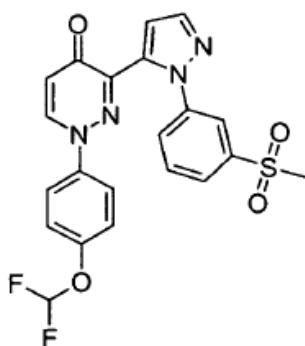


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 531,1 (M+H)+

Ejemplo 164

10 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-(2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

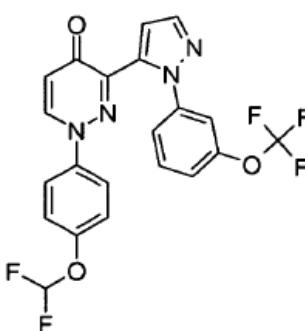


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-9) y (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 459,3 (M+H)+

Ejemplo 165

20 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

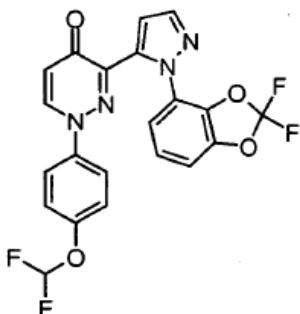


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-9) y 3-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 465,2 (M+H)+

Ejemplo 166

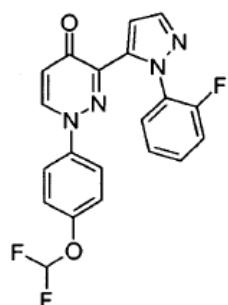
30 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-
ona (A-9) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino
utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de
acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 461,3 (M+H)+

10 Ejemplo 167

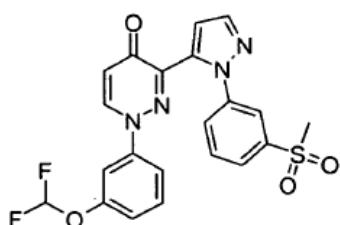
1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-
ona (A-9) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 399,1 (M+H)+

20 Ejemplo 168

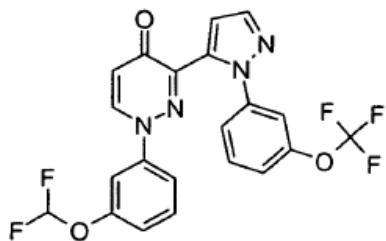
1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-
ona (A-10) y (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 459,3 (M+H)+

30 Ejemplo 169

1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



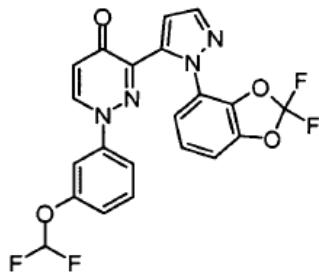
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 3-trifluorometoxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 465,1 (M+H)+

Ejemplo 170

3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10

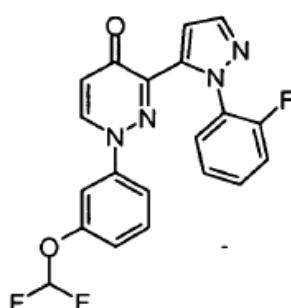


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 461,3 (M+H)+

Ejemplo 171

20 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

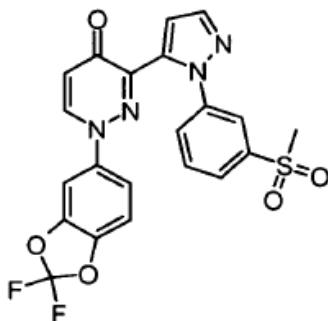


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 399,1 (M+H)+

Ejemplo 172

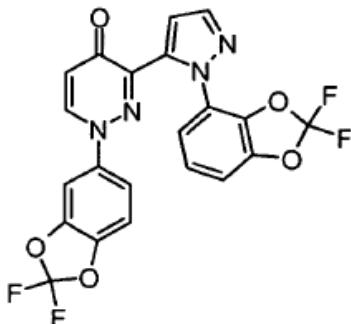
30 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-piridazin-4-ona (A-11) y (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 5 EM: M = 473,2 (M+H)⁺

Ejemplo 173

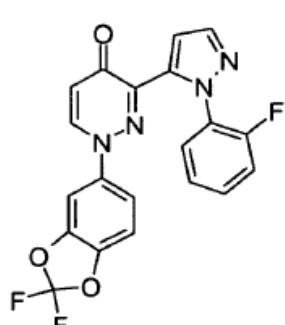
10 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-piridazin-4-ona (A-11) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il-hidrazina (preparado a partir del correspondiente derivado amino utilizando nitrito de sodio y cloruro de estaño (II) como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4676-4686) de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 475,0 (M+H)⁺

Ejemplo 174

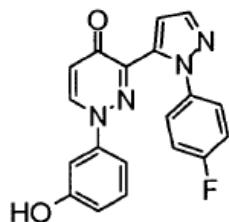
20 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-piridazin-4-ona (A-11) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 413,2 (M+H)⁺

Ejemplo 175

30 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



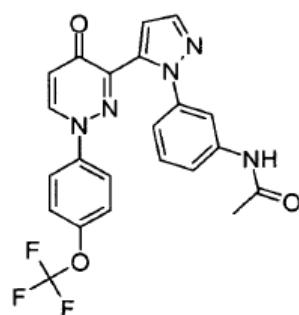
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-hidroxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-17) y 4-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 349,1 (M+H)⁺

Ejemplo 176

N-(3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-fenil)-acetamida

10



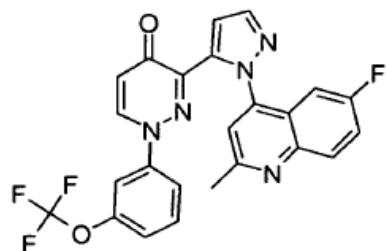
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 456,2 (M+H)⁺

Ejemplo 177

3-[12-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20



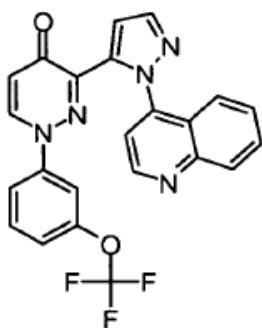
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y (6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 482,2 (M+H)⁺

Ejemplo 178

3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

30

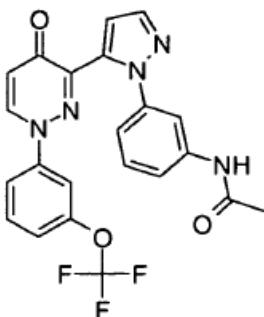


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 450,2 (M+H)⁺

Ejemplo 179

10 N-(3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-phenyl)-1,4-dihidro-pyridazin-3-il]-pirazol-1-il}-fenil)-acetamida

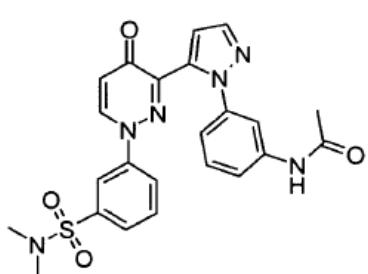


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 456,2 (M+H)⁺

Ejemplo 180

20 N-(3-{5-[1-(3-dimethylsulfamoil-phenyl)-4-oxo-1,4-dihidro-pyridazin-3-il]-pirazol-1-yl}-phenyl)-acetamida

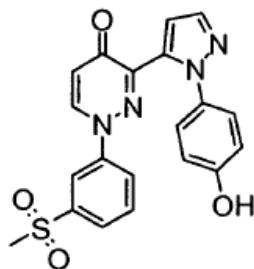


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 479,1 (M+H)⁺

Ejemplo 181

30 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



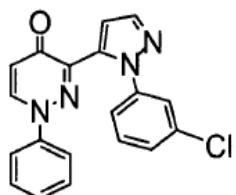
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-(3-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-7) y 4-hidroxi-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 409,1 (M+H)+

Ejemplo 182

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

10



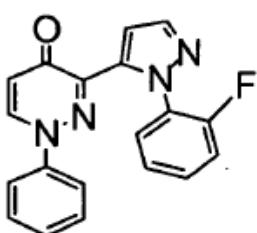
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 349,2 (M+H)+

Ejemplo 183

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

20



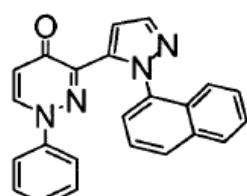
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

25 EM: M = 333,2 (M+H)+

Ejemplo 184

3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona

30

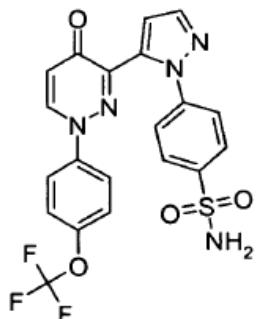


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y naftalen-1-ylhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 365,1 (M+H)+

Ejemplo 185

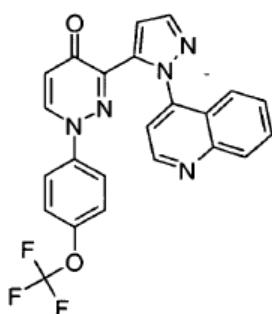
- 5 4-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida



- 10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-bencenosulfonamida de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 478,1 (M+H)+

Ejemplo 186

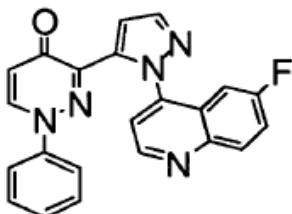
- 15 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 20 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 450,1 (M+H)+

Ejemplo 187

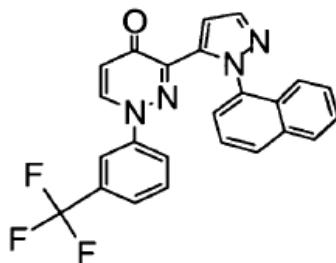
- 25 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



- 30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 384,1 (M+H)+

Ejemplo 188

- 35 3-(2-Naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

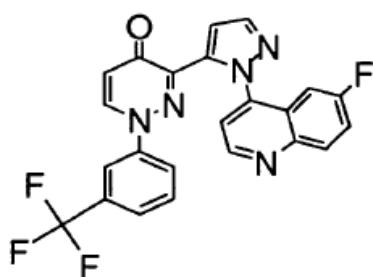


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 433,2 (M+H)+

Ejemplo 189

10 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

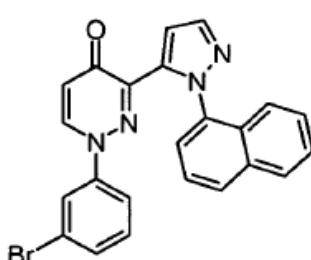


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 452,1 (M+H)+

Ejemplo 190

20 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

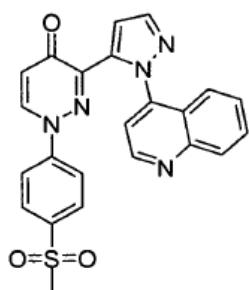


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-bromo-fenil)-3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-piridazin-4-ona (A-18) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

25 EM: M = 443,2 (M+H)+

Ejemplo 191

30 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



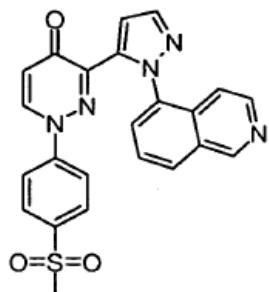
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 444,3 (M+H)+

Ejemplo 192

3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



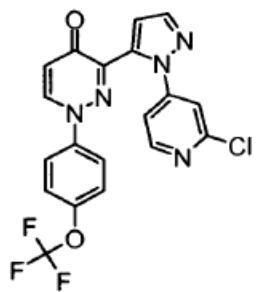
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-16) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

15 EM: M = 444,5 (M+H)+

Ejemplo 193

3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20



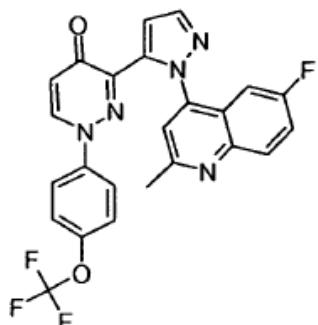
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-2-cloropiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

25 EM: M = 434,0 (M+H)+

Ejemplo 194

3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

30

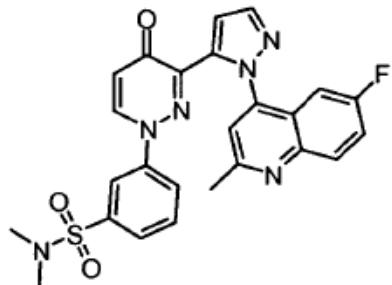


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 482,2 (M+H)+

Ejemplo 195

10 3-{3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

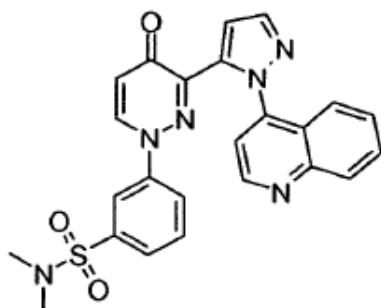


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y (6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 505,1 (M+H)+

Ejemplo 196

20 N,N-dimetil-3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida

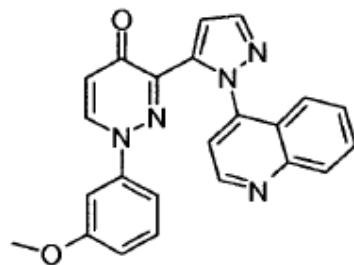


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 473,3 (M+H)+

Ejemplo 197

30 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

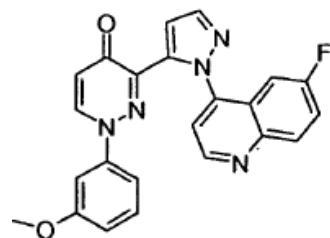


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin4-ona (A-5) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 396,0 (M+H)⁺

Ejemplo 198

10 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona

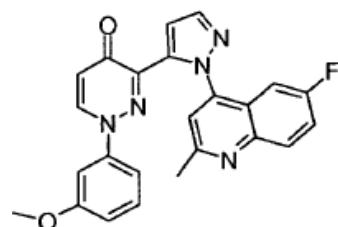


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin4-ona (A-5) y (6-fluoro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 414,3 (M+H)⁺

Ejemplo 199

20 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona

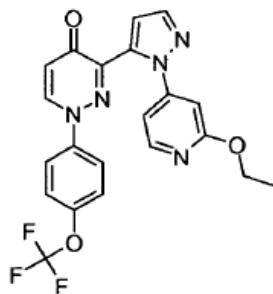


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin4-ona (A-5) y (6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 428,2 (M+H)⁺

Ejemplo 200

30 3-[2-(2-Etoxi-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

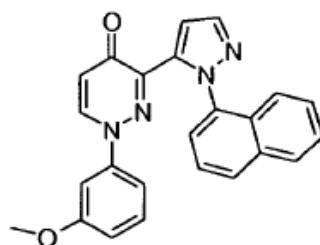


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-2-etoxipiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

5 EM: M = 444,2 (M+H)⁺

Ejemplo 201

10 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

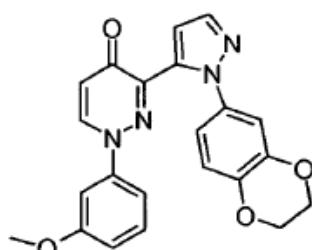


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-5) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 395,1 (M+H)⁺

Ejemplo 202

20 3-*r*2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

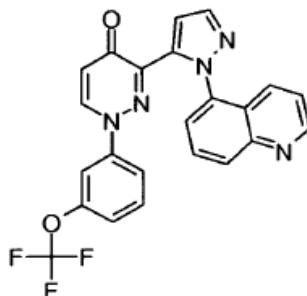


25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-metoxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-5) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 403,4 (M+H)⁺

Ejemplo 203

30 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

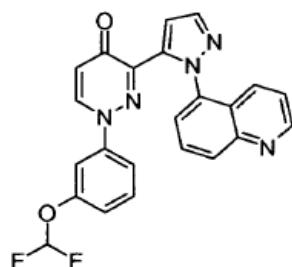


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-6) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 450,1 (M+H)⁺

Ejemplo 204

10 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

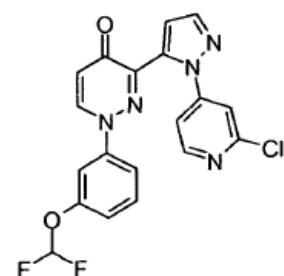


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 432,2(M+H)⁺

Ejemplo 205

20 3[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

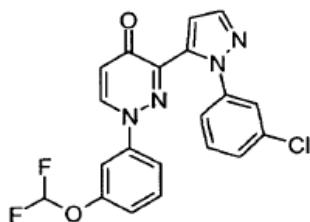


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 4-hidrazino-2-cloropiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 416,1 (M+H)⁺

Ejemplo 206

30 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

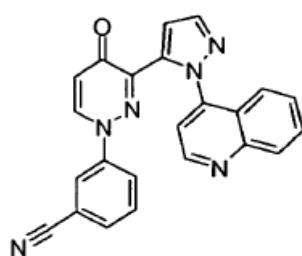


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-10) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 415,2 (M+H)+

Ejemplo 207

10 3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-pyridazin-1-il]-benzonitrilo

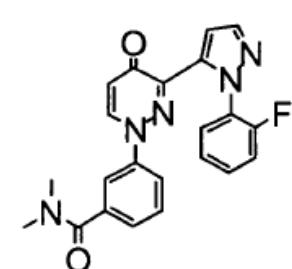


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 391,1 (M+H)+

Ejemplo 208

20 3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-pyridazin-1-il}-N,N-dimetil-benzamida

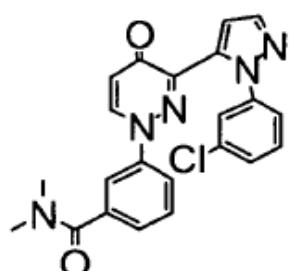


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida (A-20) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 404,3 (M+H)+

Ejemplo 209

30 3-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-pyridazin-1-il}-N,N-dimetil-benzamida

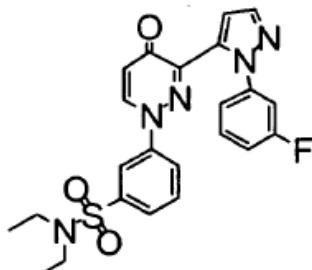


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetilbenzamida (A-20) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 420,2 (M+H)+

5

Ejemplo 210

N,N-dietil-3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-bencenosulfonamida



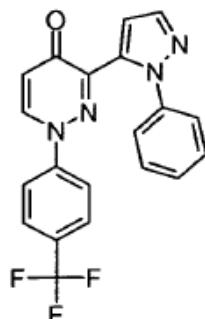
10

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dietilbencenosulfonamida (A-21) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 468,2 (M+H)+

15

Ejemplo 211

3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



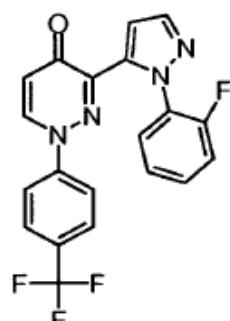
20

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
 EM: M = 383,2 (M+H)+

25

Ejemplo 212

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



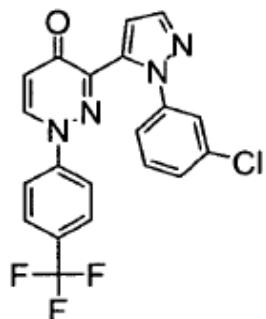
30

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 401,1 (M+H)+

Ejemplo 213

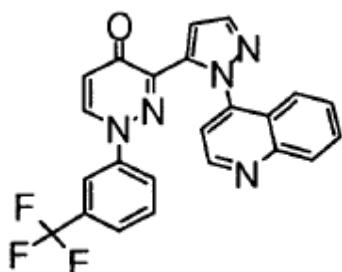
- 5 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 417,2 (M+H)+

Ejemplo 214

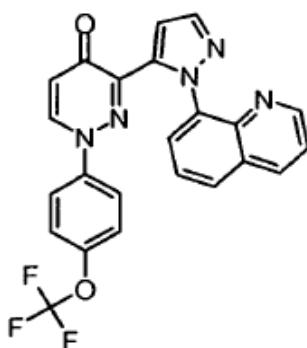
- 15 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 20 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-3) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 434,3 (M+H)+

Ejemplo 215

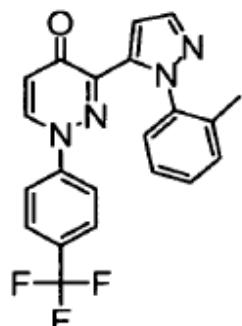
- 25 3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y quinolin-8-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 450,2 (M+H)+

Ejemplo 216

3-(2-o-Tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



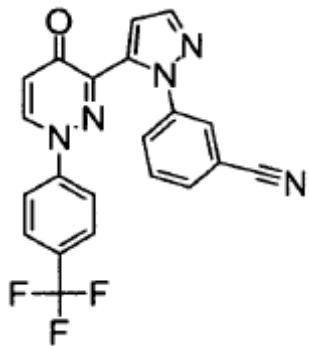
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y o-tolil-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 397,1 (M+H)⁺

10

Ejemplo 217

3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo



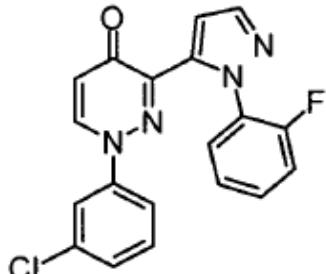
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 408,2 (M+H)⁺

20

Ejemplo 218

1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



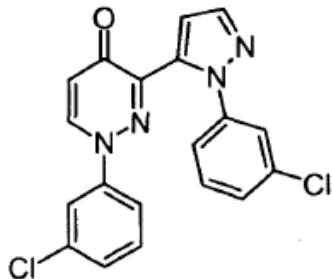
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-23) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 367,0 (M+H)⁺

30

Ejemplo 219

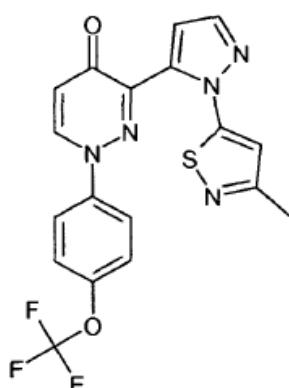
1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-23) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 383,0 (M+H)+

Ejemplo 220

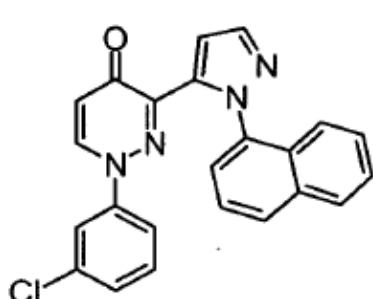
10 3-[2-(3-metil-isotiazol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (3-metil-isotiazol-5-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 420,0 (M+H)+

Ejemplo 221

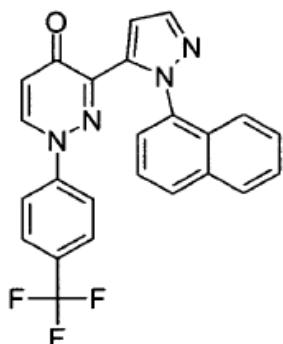
20 1-(3-cloro-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-23) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 399,1 (M+H)+

Ejemplo 222

30 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

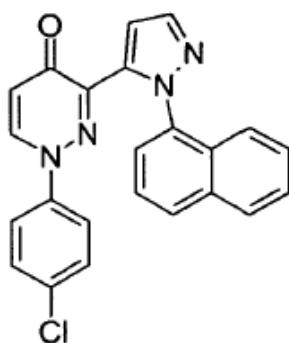


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 433,2 (M+H)⁺

Ejemplo 223

10 1-(4-cloro-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona

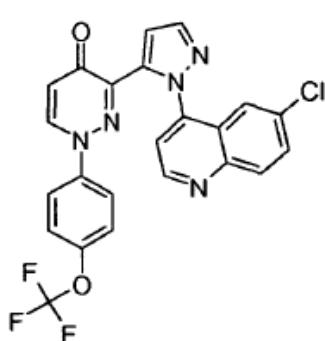


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-24) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 399,1 (M+H)⁺

Ejemplo 224

20 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

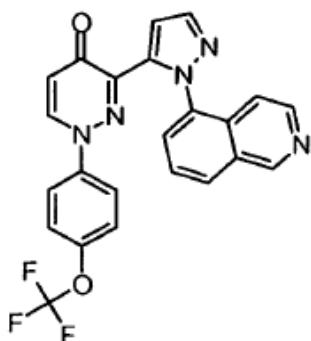


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (6-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 484,1 (M+H)⁺

Ejemplo 225

30 3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



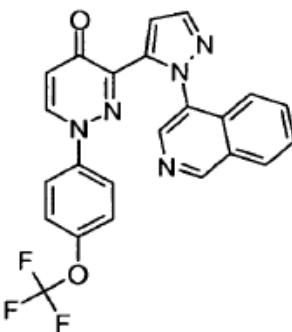
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 450,1 (M+H)⁺

Ejemplo 226

3-(2-Isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10



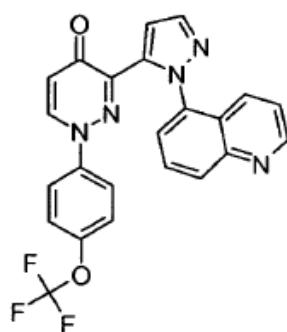
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y isoquinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 450,1 (M+H)⁺

Ejemplo 227

3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20



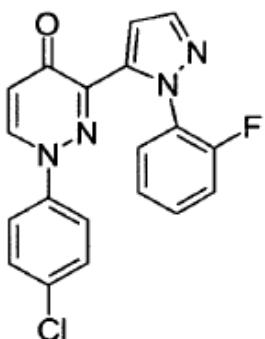
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 450,1 (M+H)⁺

Ejemplo 228

1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

30

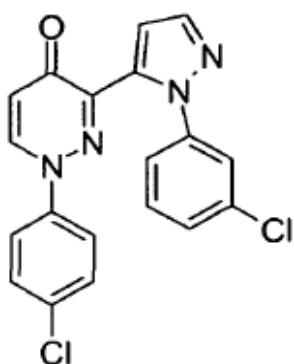


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-24) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 367,1 (M+H)+

Ejemplo 229

10 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

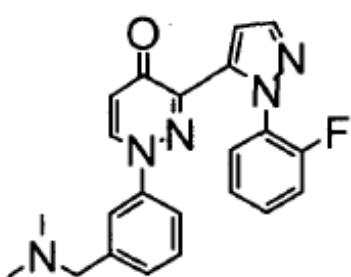


El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-24) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 383,0 (M+H)+

Ejemplo 230

20 1-(3-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

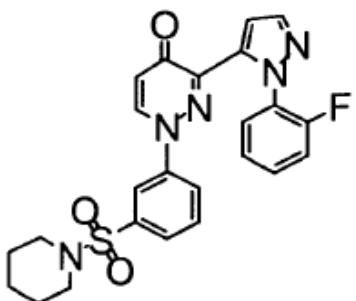


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-dimetilaminometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-25) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 390,1 (M+H)+

Ejemplo 231

30 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

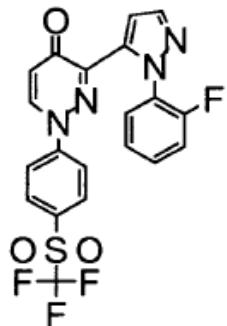


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-26) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 5 EM: M = 480,1 (M+H)⁺

Ejemplo 232

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

10

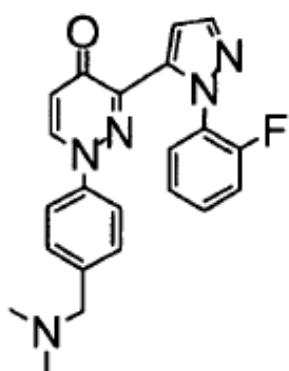


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 15 EM: M = 465,1 (M+H)⁺

Ejemplo 233

1-(4-dimethylaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

20

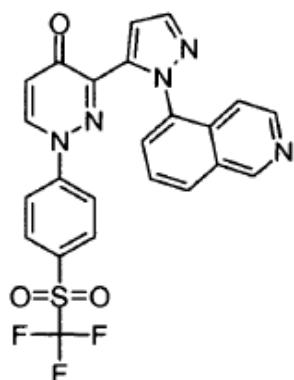


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(4-dimethylaminometil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-28) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 25 EM: M = 390,1 (M+H)⁺

Ejemplo 234

3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

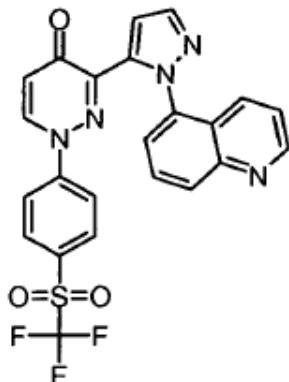
30



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
 5 EM: M = 498,0 (M+H)⁺

Ejemplo 235

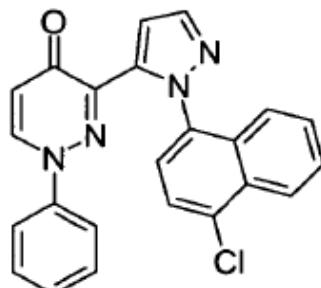
10 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanasulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanasulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
 EM: M = 498,1 (M+H)⁺

Ejemplo 236

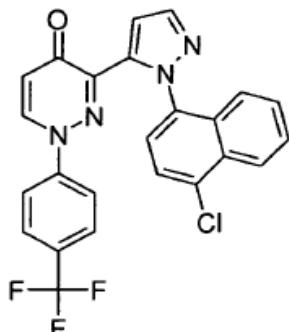
20 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona



25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona (A-1) y (4-cloro-naftalen-1-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
 EM: M = 399,1 (M+H)⁺

Ejemplo 237

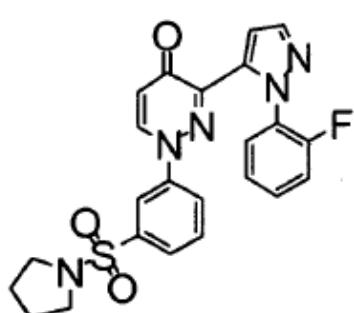
3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-22) y (4-cloro-naftalen-1-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 467,2 (M+H)⁺

Ejemplo 238

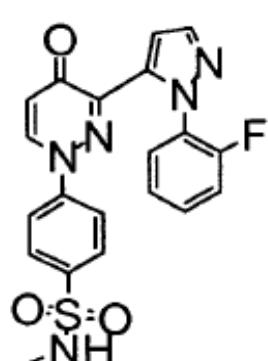
10 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 466,1 (M+H)⁺

Ejemplo 239

20 4-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N-metil-bencenosulfonamida

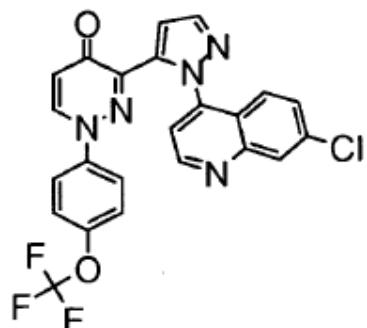


- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 4-[(E)-3-dimetilamino-acriloil]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida (A-30) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 426,1 (M+H)⁺

Ejemplo 240

30

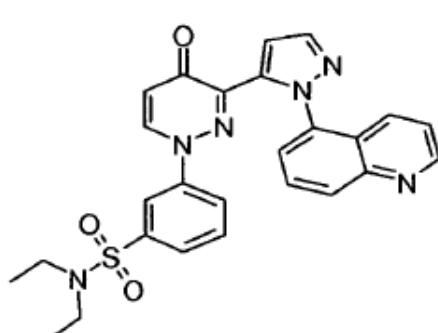
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y (7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 484,1 (M+H)⁺

Ejemplo 241

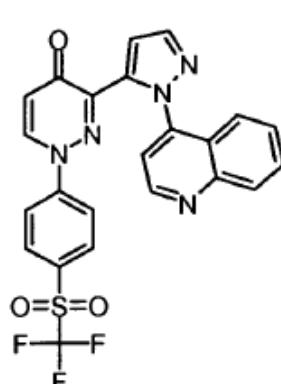
10 N,N-dietil-3-[4-oxo-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dietil-bencenosulfonamida (A-21) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 501,2 (M+H)⁺

Ejemplo 242

20 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

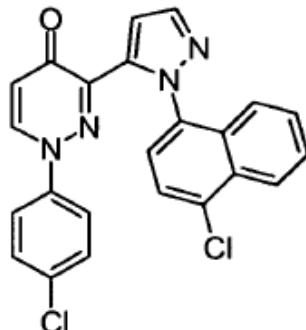


- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-27) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 498,1 (M+H)⁺

Ejemplo 243

30

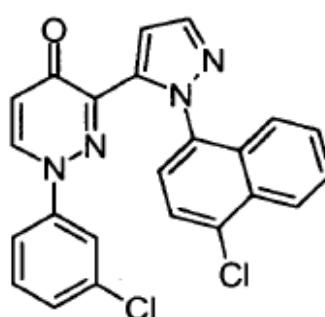
3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(4-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-24) y (4-cloro-naftalen-1-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 433,1 (M+H)⁺

Ejemplo 244

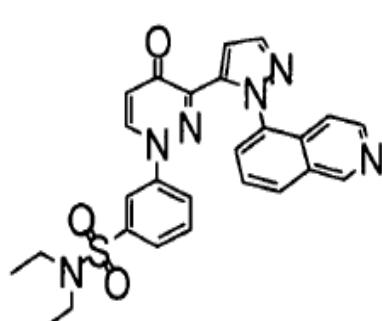
10 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-cloro-fenil)-3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona (A-23) y (4-cloro-naftalen-1-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.
EM: M = 433,1 (M+H)⁺

Ejemplo 245

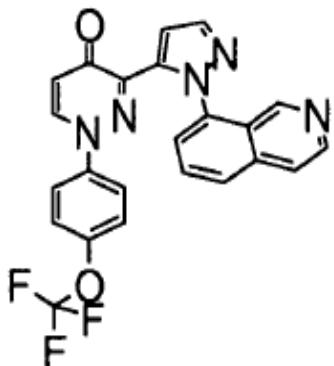
20 N,N-dietil-3-(3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il)-bencenosulfonamida



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[(E)-3-dimetilamino-acriloil]-4-oxo-4H-piridazin-1-il-N,N-dietil-bencenosulfonamida (A-21) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 501,2 (M+H)⁺

Ejemplo 246

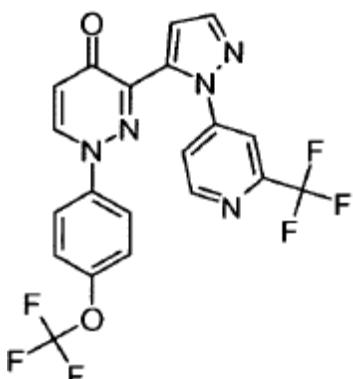
30 3-(2-isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



- 5 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y isoquinolin-8-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 450,1 (M+H)+

Ejemplo 247

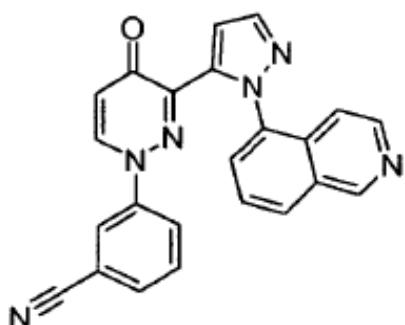
- 10 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona (A-8) y 4-hidrazino-2-trifluorometilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 468,1 (M+H)+

Ejemplo 248

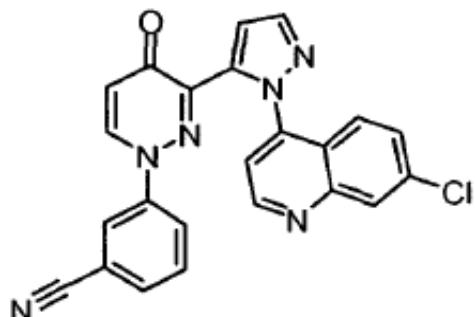
- 20 3-[3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[(E)-3-dimetilamino-acriloil]-4-oxo-4H-piridazin-1-il-benzonitrilo (A-19) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 391,2 (M+H)+

Ejemplo 249

3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4-piridazin-1-il]-benzonitrilo



5

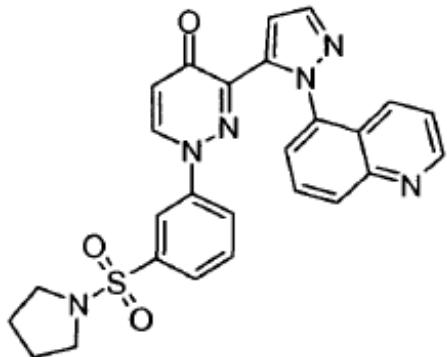
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y (7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 425,1 (M+H)⁺

10

Ejemplo 250

1-[3-(Pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



15

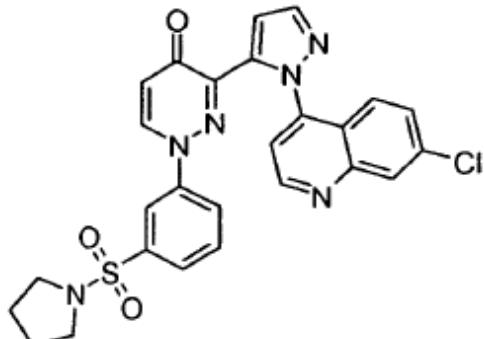
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 499,2 (M+H)⁺

20

Ejemplo 251

3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



25

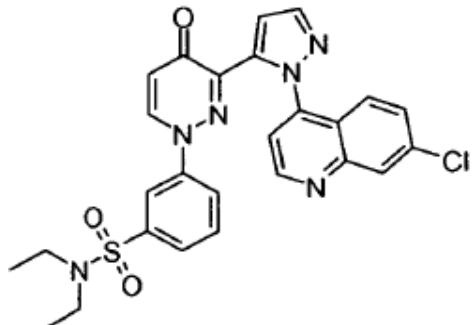
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y (7-chloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 533,1 (M+H)⁺

Ejemplo 252

3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N,N-dietil-bencenosulfonamida

5



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dietil-bencenosulfonamida (A-21) y (7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

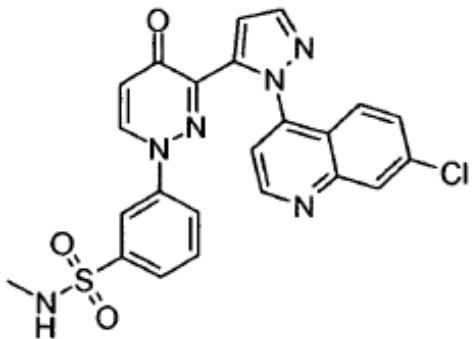
10

EM: M = 533,1 (M+H)+

Ejemplo 253

3-{3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N-metil-bencenosulfonamida

15



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida (A-31) y (7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

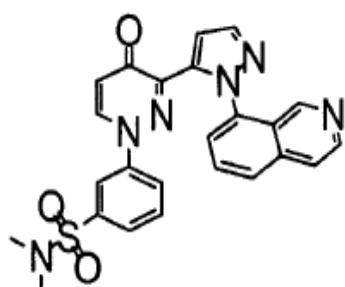
20

EM: M = 499,1 (M+H)+

Ejemplo 254

3-[3-(2-Isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

25



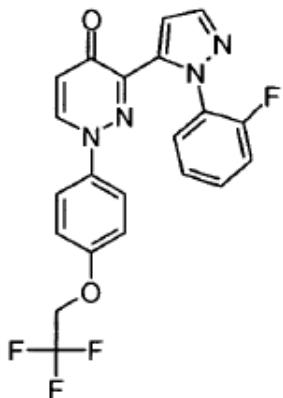
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (A-12) y isoquinolin-8-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

30

EM: M = 473,3 (M+H)+

Ejemplo 255

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

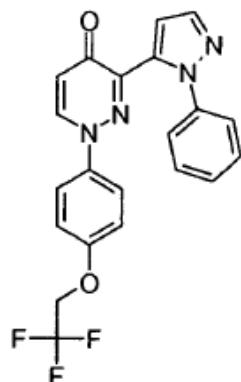


5

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-32) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 431,1 (M+H)⁺

10 Ejemplo 256

3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

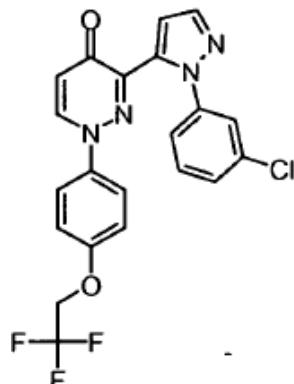


15

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-32) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.
EM: M = 413,1 (M+H)⁺

20 Ejemplo 257

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



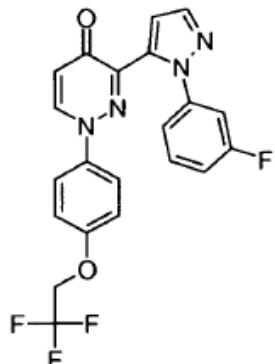
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-32) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

EM: M = 447,1 (M+H)⁺

5

Ejemplo 258

3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



10

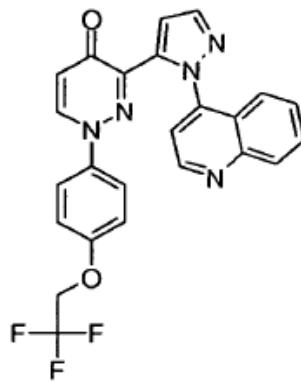
[0680] El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-32) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

EM: M = 431,1 (M+H)⁺

15

Ejemplo 259

3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



20

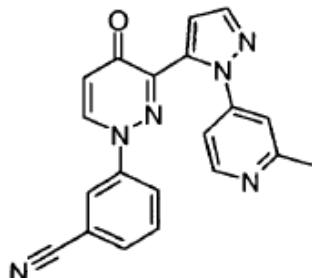
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-32) y quinolin-4-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 43.

EM: M = 464,2 (M+H)⁺

25

Ejemplo 260

3-{3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-benzonitrilo



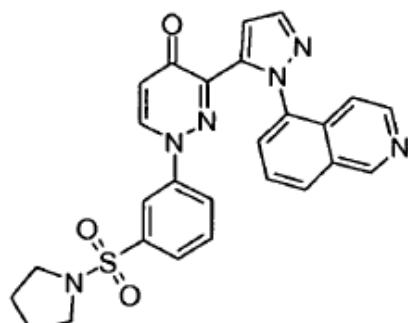
30

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 355,2 (M+H)+

5

Ejemplo 261

3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



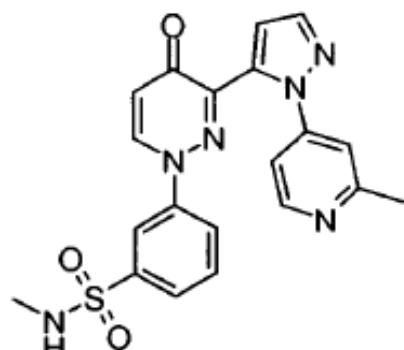
10

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 499,3 (M+H)+

15

Ejemplo 262

N-metil-3-{3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-bencenosulfonamida



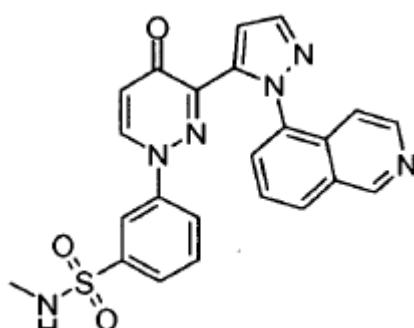
20

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida (A-31) y 4-hidrazino-2-metilpiridina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 423,1 (M+H)+

25

Ejemplo 263

3-[3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida



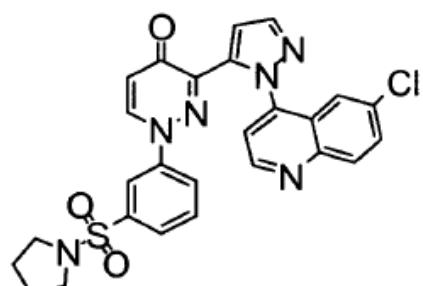
30

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida (A-31) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 459,3 (M+H)⁺

5

Ejemplo 264

3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



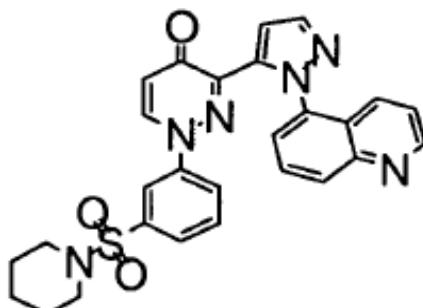
10

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona (A-29) y (6-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 533,1 (M+H)⁺

15

Ejemplo 265

1-[3-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



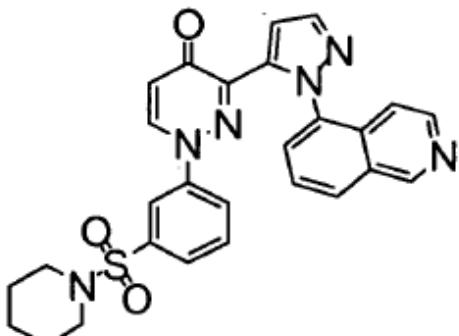
20

El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona (A-26) y quinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
 EM: M = 513,4 (M+H)⁺

25

Ejemplo 266

3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



30

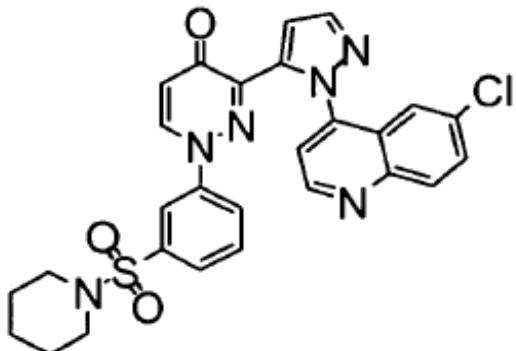
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-

piridazin-4-ona (A-26) y isoquinolin-5-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 513,4 (M+H)+

Ejemplo 267

5

3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

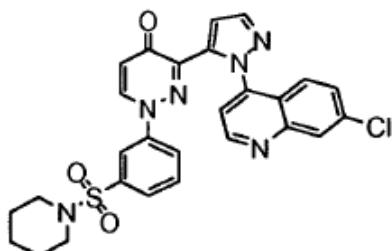


- 10 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona (A-26) y (6-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 547,2 (M+H)+

Ejemplo 268

15

3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

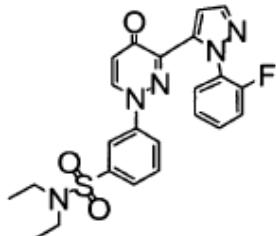


- 20 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona (A-26) y (7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 547,2 (M+H)+

Ejemplo 269

25

N,N-dietil-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-bencenosulfonamida

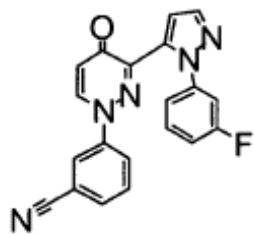


- 30 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[(E)-3-dimetilamino-acriloil]-4-oxo-4H-piridazin-1-il-N,N-dietil-bencenosulfonamida (A-21) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 468,2 (M+H)+

Ejemplo 270

35

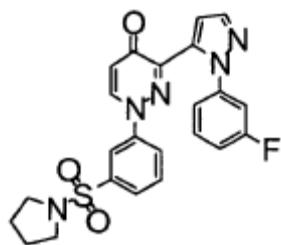
3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo



- 5 [0704] El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 358,1 (M+H)+

Ejemplo 271

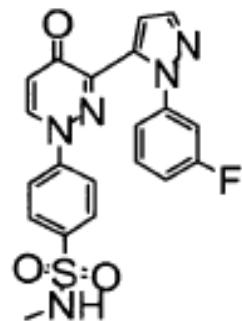
- 10 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona



- 15 El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 466,2 (M+H)+

Ejemplo 272

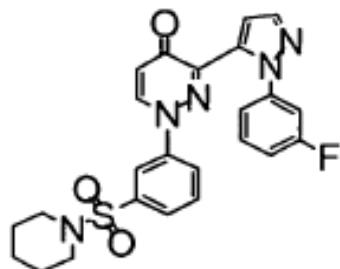
- 20 4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N-metil-bencenosulfonamida



- 25 El producto se obtuvo comenzando a partir de 4-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida (A-30) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.
EM: M = 426,1 (M+H)+

Ejemplo 273

- 30 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

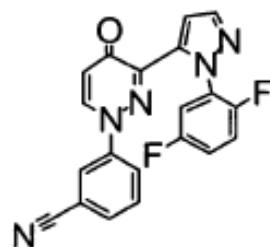


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-26) y 3-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

5 EM: M = 480,1 (M+H)⁺

Ejemplo 274

10 3-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-benzonitrilo

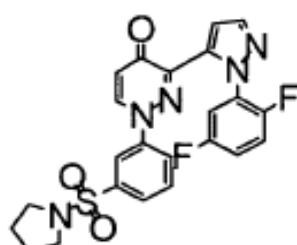


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

15 EM: M = 376,2 (M+H)⁺

Ejemplo 275

20 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona

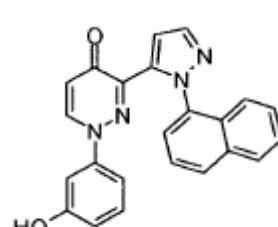


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]1H-piridazin-4-ona (A-29) y 2,5-difluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

25 EM: M = 484,1 (M+H)⁺

Ejemplo 276

30 1-(3-hidroxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



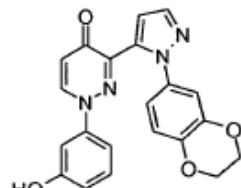
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-hidroxifenil)-1H-piridazin4-ona (A-17) y naftalen-1-il-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 381,1 (M+H)+

5

Ejemplo 277

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona



10

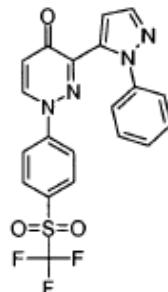
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-hidroxifenil)-1H-piridazin-4-ona (A-17) y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 91.

EM: M = 389,1 (M+H)+

15

Ejemplo 278

3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20

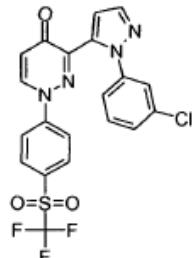
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 447,0 (M+H)+

25

Ejemplo 279

3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30

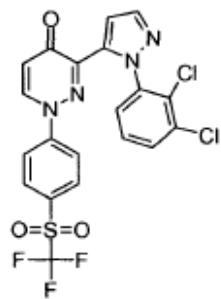
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 481,1 (M+H)+

35

Ejemplo 280

3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

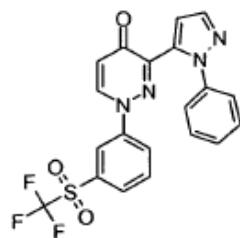


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y 2,3-dicloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 515,0 (M+H)⁺

Ejemplo 281

10 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

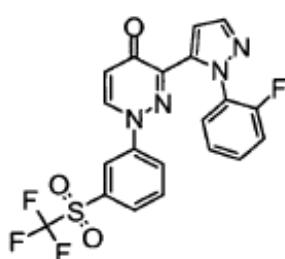


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-33) y fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 447,1 (M+H)⁺

Ejemplo 282

20 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

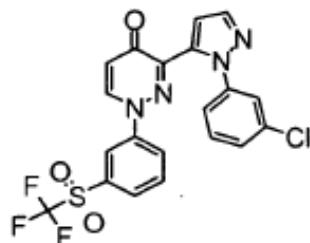


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-33) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

25 EM: M = 465,1 (M+H)⁺

Ejemplo 283

30 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanatosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

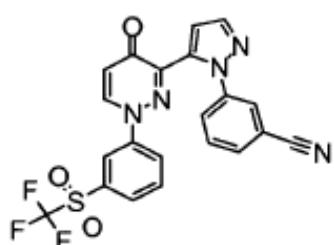


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-33) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 481,0 (M+H)⁺

Ejemplo 284

10 3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometansulfonil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo

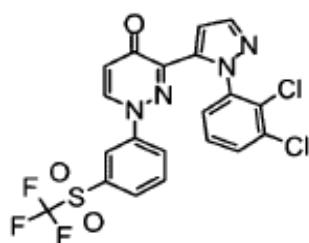


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-33) y 3-hidrazino-benzonitrilo en etanol como solvente de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM: M = 472,1 (M+H)⁺

Ejemplo 285

20 3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometansulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

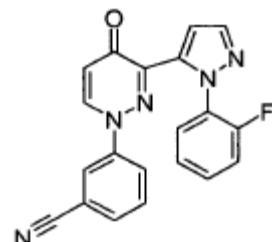


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil) 1H-piridazin-4-ona (A-33) y 2,3-dicloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

25 EM: M = 515,0 (M+H)⁺

Ejemplo 286

30 3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-benzonitrilo



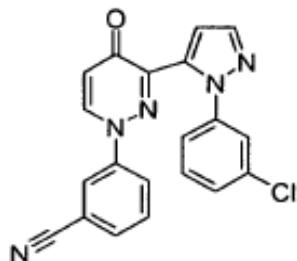
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 358,1 (M+H)⁺

5

Ejemplo 287

3-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-benzonitrilo



10

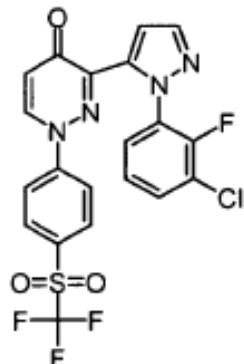
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo (A-19) y 3-cloro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 374,1 (M+H)⁺

15

Ejemplo 288

3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



20

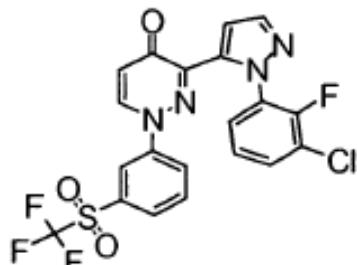
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-27) y 3-cloro-2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 499,0 (M+H)⁺

25

Ejemplo 289

3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona



30

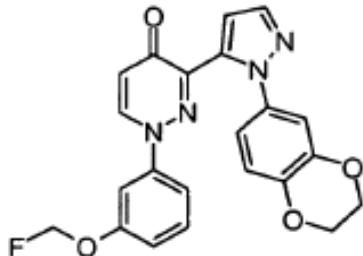
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)1H-piridazin-4-ona (A-33) y 3-cloro-2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 499,0 (M+H)⁺

Ejemplo 290

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-fluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona

5



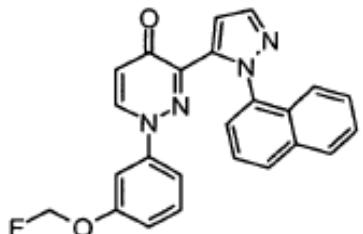
A Una solución de 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin4-ona (Ejemplo 277) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió CsCO_3 (80 mg, 0,25 mmol) y una solución de tosilato de fluorometilo (38 mg, 0,18 mmol; R. Iwata et al., J Label Compd Radiopharm 2003, 46, 555-566) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo agitación en un tubo sellado 2 h a 70 °C. Tras enfriar se añadió H_2O y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó. La cromatografía (5 g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) proporcionó el producto como una espuma marrón clara (52 mg, 97%).

EM: M = 421,1 (M+H)⁺

15

Ejemplo 291

1-(3-fluorometoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



20

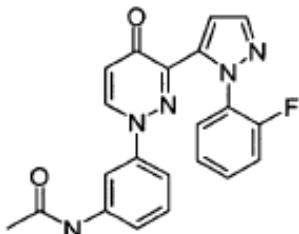
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-hidroxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 276) y tosilato de fluorometilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 290.

EM: M = 413,1 (M+H)⁺

25

Ejemplo 292

N-(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-fenil)-acetamida



30

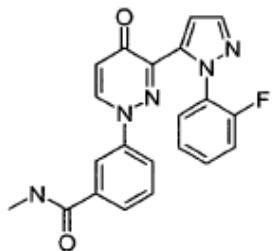
El producto se obtuvo comenzando a partir de N-{3-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil}-acetamida (A-34) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

EM: M = 390,1 (M+H)⁺

35

Ejemplo 293

3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-N-metil-benzamida

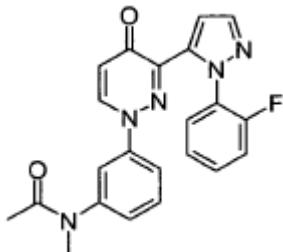


El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[3-((E)-3-dimethylamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metilbenzamida (A-35) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

5 EM: M = 390,1 (M+H)⁺

Ejemplo 294

10 N-(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-fenil)-N-metilacetamida

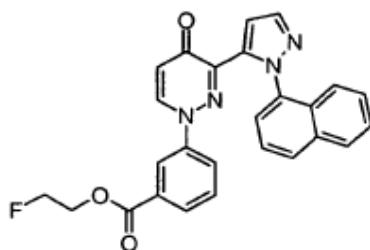


15 El producto se obtuvo comenzando a partir de N-(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1il}- fenil)-acetamida (Ejemplo 292) y yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio en DMF a temperatura ambiente durante la noche.

EM: M = 404,4 (M+H)⁺

Ejemplo 295

20 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]benzoato de 2-fluoro-etilo



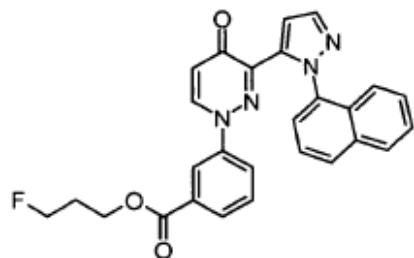
25 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 190) (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en EtOAc (3 ml) y la solución se colocó en el recipiente de reacción. Se añadió [PdCl₂(dppf)] (10 mg) seguido de 2-fluoroetanol (97 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,05 ml). El reactor se cerró y la mezcla se agitó 20 h bajo 70 bar de monóxido de carbono a 110°C. Tras la evaporación de los solventes el residuo se purificó mediante cromatografía (10 g SiO₂, Hept a Hept/EtOAc 1:1). El producto se aisló como un sólido blanco apagado (69 mg, 67%).

EM: M = 455,1 (M+H)⁺

30

Ejemplo 296

3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 3-fluoropropilo



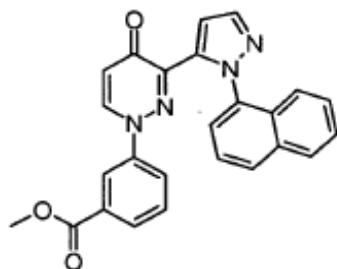
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 190) y 3-fluoropropan-1-ol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 295.

5 EM: M = 469,2 (M+H)⁺

Ejemplo 297

3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de metilo

10



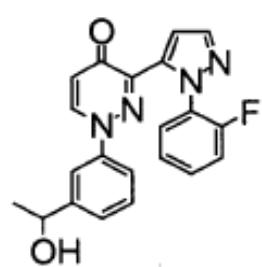
El producto se obtuvo comenzando a partir de 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona (Ejemplo 190) y metanol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 295.

15 EM: M = 423,1 (M+H)⁺

Ejemplo 298

3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil-fenil)-1H-piridazin-4-ona

20



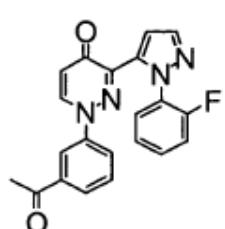
El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona (A-36) y 2-fluoro-fenilhidrazina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 1.

25 EM: M = 377,1 (M+H)⁺

Ejemplo 299

1-(3-acetil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona

30



El producto se obtuvo comenzando a partir de 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-

piridazin-4-ona (Ejemplo 298) mediante tratamiento con dióxido de manganeso en diclorometano a temperatura ambiente durante 6 h.
EM: M = 375,1 (M+H)⁺

5 Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una forma convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Esterato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

10 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con la celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa / suspensión de la anteriormente mencionada película de recubrimiento.

15 Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una forma convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

20 Los componentes se tamizan y se mezclan y rellenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

25 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 mL

30 El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajustó a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajustó a 1,0 mL mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se llenó en viales utilizando un tamaño adecuado y se esterilizó.

Ejemplo D

35 Las cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una forma convencional:

Contenido de la cápsula

Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg

Aceite de semilla de soja hidrogenada	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disolvió en una fusión caliente del resto de ingredientes y la mezcla se rellenó en cápsulas blandas de gelatina de un tamaño adecuado. Las cápsulas blandas de gelatina llenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

5

Ejemplo E

Los sachets que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una forma convencional:

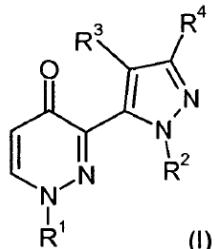
Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

10

El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos aromatizantes y se llenan en sachets.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



5

en los que

R^1 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₇, hidroxi-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, halógeno, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, ciano, NO₂, alquil-C₁₋₇-SO, morfolinilo, NH₂-SO₂, N(H,alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COOH, COO-alquilo-C₁₋₇, COO-fluoro-alquilo-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-C(O)O, CO-alquilo-C₁₋₇, CONH₂, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CON(alquil-C₁₋₇), NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H,alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno-C₁₋₇, dioxo-alquieno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquieno-C₁₋₇, NH-alquieno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, NH-C(O)-alquieno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-C(O)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquieno-C₁₋₇, C(O)-NH-alquieno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇;

R^2 es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquinilo-C₂₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, tri(alquil-C₁₋₇)sill-alquinilo-C₂₋₇, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-C₁₋₇, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, N(H, alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, alquenilo-C₂₋₇, hidroxi, NO₂, morfolinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquil-C₁₋₇)-piperazinilo, pirrolidinilo, alquil-C₁₋₇-C(O)O, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CO-N (alquil-C₁₋₇), imidazolilo, piridinilo, CO-alquilo-C₁₋₇, NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H, alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂-alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, hidroxi y ciano, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno-C₁₋₇, dioxo-alquieno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquieno-C₁₋₇, NH-alquieno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, NH-C(O)alquieno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-C(O)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquieno-C₁₋₇, C(O)-NH-alquieno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇;

R^3 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo;

40 R^4 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, halógeno, hidroxi o fenilo;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

45 R^1 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₇, hidroxi-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-C₁₋₇-alquil-SO₂, halógeno, alcoxi-C₁₋₇-alquilo-C₁₋₇, ciano, NO₂, alquil-C₁₋₇-SO, morfolinilo, NH₂-SO₂, N(H,alquil-C₁₋₇)-SO₂, N (alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COOH, COO-alquilo-C₁₋₇, COO-fluoro-alquilo-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-C(O)O, CO-alquilo-C₁₋₇, CONH₂, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CON(alquil-C₁₋₇), NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇), NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H,alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N (alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquieno-C₁₋₇, dioxo-alquieno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquieno-C₁₋₇, NH-alquieno-C₁₋₇, N (alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-C₁₋₇-alquieno, alquieno-C₁₋₇-N(alquil-C₁₋₇)-alquieno-C₁₋₇, NH-C (O)-alquieno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquieno-C₁₋₇, alquieno-C₁₋₇-NH-C(O)-alquieno-C₁₋₇,

alquíleno-C₁₋₇-N (alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquíleno-C₁₋₇, C(O)-NH-alquíleno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquíleno-C₁₋₇;

R² es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquinilo-C₂₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, tri(alquil-C₁₋₇)sili-
5 alquinilo-C₂₋₇, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-C₁₋₇, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, alcoxi-C₁₋₇-
10 alquilo-C₁₋₇, CON(H,alquil-C₁₋₇), CON-alquil-C₁₋₇)₂, N(H, alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, alquenilo-C₂₋₇, hidroxi,
15 NO₂, morfolinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquil-C₁₋₇)-piperazinilo, pirrolidinilo, alquil-C₁₋₇-C(O)O, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CO-N (alquil-C₁₋₇), imidazolilo, piridinilo, CO-alquilo-C₁₋₇, NH₂, N(H,alquil-C₁₋₇), N(alquil-C₁₋₇)₂, NH₂-alquilo-C₁₋₇, N(H, alquil-C₁₋₇)-alquilo-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)₂-alquilo-C₁₋₇, cicloalquilo, feniloxi y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, hidroxi y ciano, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquíleno-C₁₋₇, dioxo-alquíleno-C₁₋₇, dioxo-fluoro-alquíleno-C₁₋₇, NH-alquíleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-alquíleno-C₁₋₇, alquíleno-C₁₋₇-NH-alquíleno-C₁₋₇, alquíleno-C₁₋₇-N-alquil-C₁₋₇-alquíleno-C₁₋₇, NH-C(O)-alquíleno-C₁₋₇, N(alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquíleno-C₁₋₇, alquíleno-C₁₋₇-NH-C(O)-alquíleno-C₁₋₇, alquíleno-C₁₋₇-N (alquil-C₁₋₇)-C(O)-alquíleno-C₁₋₇, C(O)-NH-alquíleno-C₁₋₇ o C(O)-N(alquil-C₁₋₇)-alquíleno-C₁₋₇;

20 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇ y alquil-C₁₋₇-SO₂, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al fenilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-fluoro-alquíleno-C₁₋₇.

25 4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con fluoroalquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇-o alquil-C₁₋₇-SO₂.

30 5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-metilsulfonil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo o 4-difluorometil-fenilo.

35 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi-alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, halógeno, ciano, N(H,alquil-C₁₋₇)-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, piperidinil-SO₂, pirrolidinil-SO₂, hidroxi, COO-alquilo-C₁₋₇, COO-
40 fluoroo-alquilo-C₁₋₇, CO-alquilo-C₁₋₇, CON(H, alquil-C₁₋₇), CON(alquil-C₁₋₇)₂, alquil-C₁₋₇-CO-NH, alquil-C₁₋₇-CO-N(alquil-C₁₋₇) y N(alquil-C₁₋₇)₂-alquilo-C₁₋₇, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquíleno-C₁₋₇ o dioxo-fluoro-alquíleno-C₁₋₇.

45 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxialquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-C₁₋₇-alquil-SO₂, ciano, hidroxi, COO-fluoro-alquilo-C₁₋₇, CON(H,alquil-C₁₋₇), alquil-C₁₋₇-CO-NH o alquil-C₁₋₇-CO-N(alquil-C₁₋₇).

50 8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-metilsulfonil-fenilo, 3-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-
55 trifluorometilsulfonilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-trifluorometilsulfonil-fenilo, 3-acetamida-fenilo, 3-(metilamida)-fenilo, 3-(N-metil-acetamida)-fenilo, 3-(2-fluoro-etoxicarbonil)-fenilo o 3-(1-hidroxi-etil)-fenilo.

50 9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y tiazolilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, alquinilo-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, tri(alquil-C₁₋₇)sili-
55 C₁₋₇-alquinilo, COOH, CONH₂, NH₂-SO₂, COO-alquilo-C₁₋₇, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, y fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alcoxi-C₁₋₇, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquíleno-C₁₋₇ o dioxo-alquíleno-C₁₋₇.

60 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo o piridinilo, dicho arilo o piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, y alquinilo-C₂₋₇, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquíleno-C₁₋₇.

65 11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R² es fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-étinilfenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, naftilo, 3-fluoro-fenilo, piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, tiazolilo, piridinilo, isoquinolinilo y isotiazolilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, fluoro-alquilo-C₁₋₇, fluoro-alcoxi-C₁₋₇, alquil-C₁₋₇-SO₂, fluoro-alquil-C₁₋₇-SO₂, NH₂-SO₂, N(alquil-C₁₋₇)₂-SO₂, hidroxi y alquil-C₁₋₇-CO-NH, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno-C₁₋₇ o dioxo-fluoro-alquieno-C₁₋₇.
- 5 13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo y piridinilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo-C₁₋₇, o en el que dos sustituyentes en posiciones adyacentes al arilo o heteroarilo están unidos juntos para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquieno-C₁₋₇.
- 10 14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es 2,4-difluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, naftilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 6-fluoro-quinolin-4-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo.
- 15 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₇.
- 20 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R³ es hidrógeno.
- 25 17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R⁴ es hidrógeno.
- 30 18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionados del grupo que consiste en 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 35 1-(4-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 40 3-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 45 1-fenil-3-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 50 1-fenil-3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onas,
- 55 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 60 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onas,
- 65 3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 70 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 75 1-fenil-3-[2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onas,
- 80 3-[2-(2,5-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 85 3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 90 1-fenil-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 95 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- 100 1-fenil-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 105 3-[5-(4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- 110 1-(3-etil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 115 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 120 1-fenil-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 125 3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 130 1-(3-etil-fenil)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onas,
- 135 1-(3-etil-fenil)-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 140 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 145 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 150 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 155 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 160 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 165 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 170 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- 175 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-onas,
- 180 1-fenil-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onas,
- 185 3-[2-(3-ethinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onas,
- 190 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 195 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 200 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onas,
- 205 3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- 210 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onas,

3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 1-fenil-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 5 3-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzamida,
 3-(2-p-Tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 ácido 4-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il} -benzoico,
 10 4-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 15 3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-1-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoato de metilo,
 20 3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 2-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-isonicotinato de etilo,
 3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzamida,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 ácido 4-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoico,
 25 4-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoico,
 30 ácido 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzoato de metilo,
 35 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-4,6-dimetil-nicotinonitriolo,
 2-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-isonicotinato de etilo,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 4-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 40 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{2-[4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 45 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-Isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 50 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-Isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(4-etyl-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 55 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-{5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo,
 3-{2-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il}-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-{2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2H-pirazol-3-il}-1H-piridazin-4-ona,
 60 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 y 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin4-ona

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, seleccionados del grupo que consiste en

- 5 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-fenil-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 10 3-12-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 15 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 20 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, seleccionados del grupo que consiste en

- 30 3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-benzo[1,3]dioxol-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[3-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 35 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-fluoro-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[1-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 40 40 3-[5-(1-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 45 3-[3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 50 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(4-etyl-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 55 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 60 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 N,N-dimetil-3-[3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 1-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 65 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 4-(5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il)-benzonitrilo,

- 3-(2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 5 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 10 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 15 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 4-[5-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 20 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il}-bencenosulfonamida,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-1-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 25 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 30 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-2H-1-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 35 35 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 N-(3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 40 40 N-(3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-fenil)-acetamida,
 N-(3-[5-[1-(3-dimethylsulfamoil-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 45 45 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-fenil-1H-piridazin-4-ona. 4-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 50 50 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-bromo-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-Isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 55 55 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 N,N-dimetil-3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-y1)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 60 60 3-[2-(6-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-Etoxi-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-metoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 65 65 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,

3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 5 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 N,N-dietil-3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 10 3-(2-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-quinolin-8-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[5-[4-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 15 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(3-metil-isotiazol-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 1-(3-cloro-fenil)-3-[2-naftalen-1-il]-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-naftalen-1-il]-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 20 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-Isoquinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 25 1-(4-cloro-fenil)-3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 1-(3-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 30 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-fenil-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 35 4-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 N,N-dietil-3-[4-oxo-3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 3-(2-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 40 40 3-[2-(4-cloro-naftalen-1-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 N,N-dietil-3-[3-(2-isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 3-(2-Isoquinolin-8-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-onam,
 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-[2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 45 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 1-[3-(Pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dietil-bencenosulfonamida,
 3-[3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 50 50 3-[3-(2-Isoquinolin-8-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 55 55 3-[2-quinolin-4-il]-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 N-metil-3-[3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,
 3-[3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 60 60 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 1-[3-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-3-(2-quinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-onam,
 3-(2-Isoquinolin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-onam,
 65 65 N,N-dietil-3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-bencenosulfonamida,

3-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 4-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 5 3-[3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-hidroxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 10 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 15 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 20 3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-fluorometoxi-fenil)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-acetamida,
 25 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-benzamida,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-N-metilacetamida,
 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 2-fluoro-etilo,
 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 3-fluoropropilo,
 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de metilo,
 30 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 y 1-(3-acetil-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,

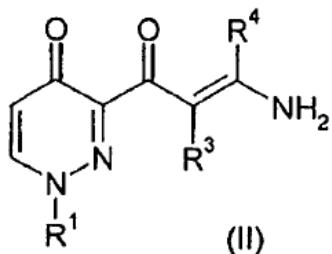
y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionados del grupo que consiste en

35 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
 40 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-difluorometoxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[4-oxo-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 45 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(3-hidroxi-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 3-[2-fenil-2H-pirazol-3-il]-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-piridazin-4-ona,
 50 3-[5-[4-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-1,4-dihidro-piridazin-3-il]-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzonitrilo,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-N-metil-benzamida,
 N-(3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-fenil)-N-metilacetamida,
 55 3-[3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-benzoato de 2-fluoro-etilo,
 y 3-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-1H-piridazin-4-ona,

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 22. Un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula R²-NH-NH₂,
en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

- 5 23. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para utilizar como sustancias terapéuticas activas.
- 15 25. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para utilizar como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por inhibidores de PDE10A.
- 20 26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para utilizar como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos obsesivo/ compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastornos de la atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño en la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales y cáncer de mama.
- 25 27. La utilización de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están moduladas con inhibidores de PDE10A.
- 30 28. La utilización de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con esquizofrenia, trastornos delirantes, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, adicciones a fármacos, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, trastornos bipolares, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastornos de atención, diabetes y trastornos relacionados, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, daño en la médula espinal, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales y cáncer de mama.
- 35