(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 526 251**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2010 E 10711618 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2398795**

(54) Título: **Derivados de piridazinona sustituida por heteroarilo**

(30) Prioridad:

23.02.2009 EP 09153391

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

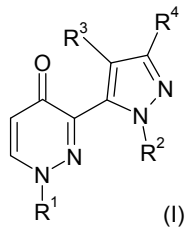
ES 2 526 251 T3

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 sustituida por heteroarilo

La invención se refiere a nuevos piridazinona derivados de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-SO_2, fluor-(alquilo inferior)-SO_2, halógeno, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, ciano, NO_2, morfolinilo, NH_2-SO_2, N(H,alquilo inferior)-SO_2, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, pirrolidinil-SO_2, piperidinil-SO_2, morfolinil-SO_2, hidroxi, COOH, COO-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)O, CO-alquilo inferior, $CONH_2$, CON(H,alquilo inferior), CON(alquilo inferior)$_2$, (alquilo inferior)-CO-NH, (alquilo inferior)-CO-N-(alquilo inferior), NH_2-CO-alquilo inferior, NH(alquilo inferior)-CO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-CO-alquilo inferior, NH_2, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior, cicloalquilo, piperidinilo, piperazinilo y (N-alquilo inferior)-piperazinilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, alquinilo inferior, (alquilo inferior)-SO_2, COOH, $CONH_2$, NH_2-SO_2, COO-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, CON-(H, alquilo inferior), CON(alquilo inferior)$_2$, N(H,alquilo inferior)-SO_2, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, alquenilo inferior, hidroxi, NO_2, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquilo inferior)-piperazinilo, pirrolidinilo, (alquilo inferior)-C(O)O, (alquilo inferior)-CO-NH, (alquilo inferior)-CO-N(alquilo inferior), NH_2-CO-alquilo inferior, NH(alquilo inferior)-CO-alquilo inferior, N-(alquilo inferior)$_2$-CO-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, NH_2, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior, tri(alquilo inferior)silil-alquinilo inferior y cicloalquilo;

o en la que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquileno inferior, dioxo-alquileno inferior, dioxo-fluor-alquileno inferior, NH-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-alquileno inferior, alquileno inferior-N-(alquilo inferior)-alquileno inferior, NH-C(O)-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-N-(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, C(O)-NH-alquileno inferior o C(O)-N(alquilo inferior)-alquileno inferior;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, halógeno, hidroxi o fenilo;
R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, halógeno, hidroxi o fenilo;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., Neuron 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., Exp. Opin. Ther. Targets 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., Exp. Opin. Ther. Patents 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., Br. J. Psychiatry 174 (supl. 28), 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual lleva asociados efectos adversos, por ejemplo el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales o efectos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, debidos a su farmacología inespecífica.

En consecuencia: sigue habiendo demanda de desarrollo de nuevos antipsicóticos, que mejoren la eficacia y el perfil de seguridad. A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., Biol. Psychiatry 45, 668-679, 1999).

El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) de nucleótidos cíclicos son segundos mensajeros omnipresentes que median en la respuesta biológica de un gran número de señales extracelulares, incluidos los neurotransmisores, la luz y las hormonas. El cAMP y el cGMP regulan un gran número de procesos intracelulares, en especial en las neuronas del sistema nervioso central, activando las quinasas dependientes del cAMP y del cGMP, que a continuación fosforilan las proteínas que intervienen en la regulación de la transmisión sináptica, la diferenciación y la supervivencia neuronales.

Un mecanismo crucial para controlar los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares y, por consiguiente, la señalización de nucleótidos cíclicos se basa en la hidrólisis del enlace del 3',5'-fosfodiéster por acción de las fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son un grupo de enzimas de expresión amplia, codificadas por 21 genes diferentes en los humanos, cada gen codifica a diversas variantes de empalme (Beavo, J., Physiol. Rev. 75, 725–748, 1995; Conti, M., Jin, S.L., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 63, 1–38, 1999; Soderling, S.H., Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol. 12, 174–179, 2000; Manallack, D.T. y col., J. Med. Chem. 48 (10), 3449-3462, 2005).

Los grupos de las PDE difieren en su especificidad de sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además están localizadas de modo diferencial en el organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias conducen a una implicación diferenciada de los grupos de las PDE en las diversas funciones fisiológicas.

La PDE10A es una PDE de sustrato dual PDE codificada por un solo gen, tal como se publicó en 1999 por tres grupos separados de investigadores (Fujishige K. y col., Eur. J. Biochem. 266(3), 1118-1127, 1999; Soderling S.H. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96(12), 7071-7076, 1999; Loughney K. y col., Gene 234(1), 109-117, 1999). La PDE10A es única entre otros miembros de un grupo multigénico en lo que respecta a la secuencia de aminoácidos (779 aa), modelo de expresión específico de tejidos, afinidad por el cAMP y el cGMP y el efecto en la actividad de la PDE causado por inhibidores generales y específicos.

La PDE10A tiene una de las distribuciones más restringidas de todo el grupo de las PDE, expresándose de modo primario en el cerebro, en especial en el núcleo accumbens y en el putamen caudado. Además, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y el córtex frontal presentan niveles moderados de expresión de la PDE10A. Se ha sugerido que todas estas zonas del cerebro intervienen en la patofisiología de la esquizofrenia y de la psicosis, lo cual sugiere a su vez el rol central de la PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central se observa también la expresión de transcritos de la PDE10A en los tejidos periféricos, por ejemplo en la glándula tiroides, la glándula pituitaria, las células pancreáticas que segregan insulina y en los testículos (Fujishige, K. y col., J. Biol. Chem. 274, 18438–18445, 1999; Sweet, L., WO 2005/012485, 2005). Por otro lado, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado solamente en los ganglios entéricos, en los testículos y en esperma epididímico (Coskran T.M. y col., J. Histochem. Cytochem. 54 (11), 1205-1213, 2006).

En el estriado, tanto el mRNA como la proteína se expresan solamente en medio que contiene el GABA (ácido γ-aminobutírico) de las neuronas de proyección espinal, convirtiéndolo en una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. y col., Eur. J. Biochem. 266, 1118-1127, 1999; Seeger, T.F. y col., Brain Res. 985, 113-126, 2003). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal sitio de entrada y el primer sitio para la integración de la información en el circuito de ganglios basales del cerebro humano. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical dilatada con señales dopaminérgicas para planificar y ejecutar modelos cognitivos y motores relevantes, al mismo tiempo que suprimen los modelos no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M., Curr. Biol. 10, R509–R511, 2000).

La papaverina, un inhibidor relativamente específico de la PDE10A, y los ratones "knock-out" de PDE10A se han empleado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la PDE10A. La inhibición de esta enzima por medio farmacológico o por disrupción de los genes provoca una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estímulos psicomotores. La inhibición reduce además la respuesta condicionada a la exclusión, una respuesta de la conducta que permite predecir la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A. y col., Neuropharmacology 51 (2), 386-396, 2006; Siuciak, J.A. y col., Neuropharmacology 51 (2), 374-385, 2006).

Además, la inhibición de la PDE10A conlleva el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia. Es cierto que se ha observado que la papaverina atenúa los déficits en el conocimiento de desplazamiento extradimensional inducido en las ratas con el tratamiento subcrónico de la PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de la NMDA (Rodefer, J.S. y col., Eur. J. Neuroscience 2, 1070-1076, 2005).

Se ha observado además una mayor interacción social en ratones deficientes de PDE-10A2 (Sano, H., J. Neurochem. 105, 546-556, 2008).

Las enfermedades que pueden tratarse con inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: enfermedades que se cree están mediadas en parte por la disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema nervioso central y de otros tejidos que expresan la PDE10A. En particular pueden tratarse enfermedades, en las que la inhibición de la PDE10A pueda tener efectos terapéuticos.

Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos, por ejemplo la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, como el trastorno del pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de la ansiedad generalizada, los trastornos obsesivo/compulsivos, las adicciones a las drogas, los trastornos de movimiento, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humos, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención.

Los compuestos de la presente invención son también indicados para el tratamiento de la diabetes y trastornos afines, por ejemplo la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del cAMP.

Los inhibidores de la PDE10A podrían ser también útiles para prevenir que las neuronas sufrieran apóptosis aumentando los niveles de cAMP y de cGMP y, de este modo, podrían tener propiedades antiinflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse con los inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía y la lesión de la médula espinal.

El crecimiento de las células cancerosas se inhibe con el cAMP y el cGMP. Por tanto, dado que aumentan el cAMP y el cGMP, los inhibidores de la PDE10A pueden utilizarse también para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

A menos que se indique otra cosa, la definiciones siguientes se establecen para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término “inferior” se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” indica el flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior que se describen a continuación son los grupos alquilo preferidos.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustrada además con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término “alquenilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono, con preferencia hasta 16. El término “alquenilo inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico y hasta 7 átomos de carbono, con preferencia hasta 4, p.ej. etenilo o 2-propenilo.

El término “alquinilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 20 átomos de carbono, con preferencia hasta 16. El término “alquinilo inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 7 átomos de carbono, con preferencia hasta 4, p.ej. etinilo o 2-propinilo.

El término “alquileno inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior divalente, de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra con restos del tipo metileno, etileno, propileno y similares. El término “dioxo-alquileno inferior” indica un resto -O-alquileno inferior-O-.

El término “fluor-alquileno inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto fluor-alquilo inferior de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra además con los restos del tipo $-CF_2-$ y similares. El término “dioxo-fluor-alquileno inferior” indica un grupo -O-fluor-alquileno inferior-O-.

El término “cicloalquilo” indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
El término “fluor-alquilo inferior” indica un resto alquilo inferior que está mono- o poli-sustituido por flúor. Son ejemplos de restos fluor-alquilo inferior entre otros el CFH_2, CF_2H, CF_3, CF_3CH_2, $CF_3(CH_2)_2$, $(CF_3)_2CH$ y CF_2H-CF_2.

El término “alcoxi” indica un grupo R’-O-, en el que R’ es alquilo. El término “alcoxi inferior” indica un grupo R’-O-, en el que R’ es alquilo inferior.

El término “fluor-alcoxi inferior” indica un grupo R’’-O-, en el que R’’ es fluor-alquilo inferior. Los ejemplos de fluor-alcoxi inferior son entre otros el CFH_2-O, CF_2H-O, CF_3-O, CF_3CH_2-O, $CF_3(CH_2)_2$-O, $(CF_3)_2CH$-O y CF_2H-CF_2-O.

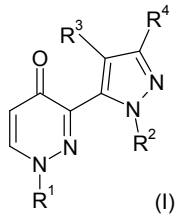
El término “arilo”, solo o en combinación, indica un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se indique específicamente otra cosa, de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxi, amino, NO_2, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, carboxi-alquilo inferior, $H_2NC(O)$, (H,alquilo inferior)NC(O), (alquilo inferior)$_2$NC(O), fluor-alquilo inferior, (alquilo inferior)-SO_2, (alquilo inferior)-SO_2O, (alquilo inferior)-SO_2-NH, (alquilo inferior)-SO_2-N(alquilo inferior), H_2NSO_2, (H,alquilo inferior)NSO_2, (alquilo inferior)$_2NSO_2$, ciano, heteroarilo, cicloalquilo, fenilo y feniloxi. Los sustituyentes preferidos pueden ser el halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo indicado en la descripción y en las reivindicaciones que siguen. Los ejemplos de arilo, en el que dos sustituyentes ocupan posiciones adyacentes y están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son el alquileno inferior, dioxo-alquileno inferior, dioxo-fluor-alquileno inferior, NH-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-alquileno inferior, NH-C(O)-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, C(O)-NH-alquileno inferior o C(O)-N(alquilo inferior)-alquileno inferior, son p.ej. el tetrahidronaftaleno, indano, benzocicloheptено, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina, 2,2-difluor-benzo-[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, 1,3-dihidro-isoindol-2-ona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con preferencia el benzo[1,3]dioxol, 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo aromático bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que contiene 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el 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 e isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo. A menos que se indique explícitamente otra cosa, un grupo heteroarilo puede tener opcionalmente un modelo de sustitución como el descrito antes en relación con el término “arilo”. Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo descrito en la descripción y en las reivindicaciones que siguen. Los ejemplos preferidos de heteroarilo, en el que dos sustituyentes de posiciones adyacentes están unidos entre sí para formar un anillo, son aquellos en los que dichos dos sustituyentes unidos son alquileno inferior, dioxo-alquileno inferior o dioxo-fluor-alquileno inferior, p.ej. la 6,7-dihidro-5H-[2]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, 2,2-difluor-[1,3]dioxolo[4,5-c]-piridina, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina, con preferencia la 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH, pueden formar también sales por reacción con bases. Los ejemplos de este tipo de sales son las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. la sal Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica también las sales de este tipo. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en los que los grupos hidroxi se hayan convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánico u orgánicos, por ejemplo con 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.

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-SO_2, fluor-(alquilo inferior)-SO_2, halógeno, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, ciano, NO_2, morfolinilo, NH_2-SO_2, N(H,alquilo inferior)-SO_2, N-(alquilo inferior)$_2$-SO_2, pirrolidinil-SO_2, piperidinil-SO_2, morfolinil-SO_2, hidroxi, COOH, COO-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)O, CO-alquilo inferior, $CONH_2$, CON(H,alquilo inferior), CON(alquilo inferior)$_2$, (alquilo inferior)-CO-NH, (alquilo inferior)-CO-N-(alquilo inferior), NH_2-CO-alquilo inferior, NH(alquilo inferior)-CO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-CO-alquilo inferior, NH_2, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior, cicloalquilo, piperidinilo, piperazinilo y (N-alquilo inferior)-piperazinilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, alquinilo inferior, (alquilo inferior)-SO_2, COOH, $CONH_2$, NH_2-SO_2, COO-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, CON(H, alquilo inferior), CON(alquilo inferior)$_2$, N(H,alquilo inferior)-SO_2, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, alquenilo inferior, hidroxi, NO_2, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquilo inferior)-piperazinilo, pirrolidinilo, (alquilo inferior)-C(O)O, (alquilo inferior)-CO-NH, (alquilo inferior)-CO-N(alquilo inferior), NH_2-CO-alquilo inferior, NH(alquilo inferior)-CO-alquilo inferior, N-(alquilo inferior)$_2$-CO-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, NH_2, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior, tri(alquilo inferior)silil-alquinilo inferior y cicloalquilo,

o en la que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquileno inferior, dioxo-alquileno inferior, dioxo-fluor-alquileno inferior, NH-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-alquileno inferior, NH-C(O)-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, C(O)-NH-alquileno inferior o C(O)-N(alquilo inferior)-alquileno inferior;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, halógeno, hidroxi o fenilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, halógeno, hidroxi o fenilo;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéuticamente aceptables son preferidos a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezclas enantioméricas, mezclas de estereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

Una forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R^2 es arilo o heteroarilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, alquinilo inferior, (alquilo inferior)-SO_2, COOH, $CONH_2$, NH_2-SO_2, COO-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, CON(H,alquilo inferior), CON-(alquilo inferior)$_2$, N(H,alquilo inferior)-SO_2, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, alquenilo inferior, hidroxi, NO_2, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquilo inferior)-piperazinilo, pirrolidinilo, (alquilo inferior)-C(O)O, (alquilo inferior)-CO-NH, (alquilo inferior)-CO-N(alquilo inferior), NH_2-CO-alquilo inferior, NH(alquilo inferior)-CO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-CO-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, NH_2, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, NH_2-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-alquilo inferior y cicloalquilo,

o en la que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquileno inferior, dioxo-alquileno inferior, dioxo-fluor-alquileno inferior, NH-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-alquileno inferior, NH-C(O)-alquileno inferior, N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-NH-C(O)-alquileno inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-C(O)-alquileno inferior, C(O)-NH-alquileno inferior o C(O)-N(alquilo inferior)-alquileno inferior.

Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, en la que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, isoquinolinilo y quinolinilo, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-SO_2, halógeno, ciano, morfolinilo e hidroxi. Con preferencia, R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo y quinolinilo, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-SO_2, halógeno, morfolinilo e hidroxi. Con mayor preferencia, R^1 es piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-metansulfonil-piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-trifluormetil-piridin-3-ilo, 5-di-fluormetoxi-piridin-3-ilo, 6-trifluormetil-piridin-3-ilo, quinolin-3-ilo o 2-metil-piridin-4-ilo.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R^2 es arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, dicho arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, COOH, NH_2-SO_2, COO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, piperazinilo, (N-alquilo inferior)-piperazinilo, alquinilo inferior y tri(alquilo inferior)silil-alquinilo inferior, o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno inferior. Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R^2 es arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, COOH, NH_2-SO_2, COO-alquilo inferior, N(alquilo inferior)$_2$-SO_2, piperazinilo, (N-alquilo inferior)-piperazinilo, o en los que los dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno inferior.

Con preferencia, R^2 es arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo e isoquinolinilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquinilo inferior, o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno inferior. Es preferido además que R^2 sea arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo e isoquinolinilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno inferior.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R^2 es naftalen-1-ilo, quinolin-4-ilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-fluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-etinil-fenilo o isoquinolin-5-ilo, en especial aquellos, en los que R^2 es naftalen-1-ilo, quinolin-4-ilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-fluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo o isoquinolin-5-ilo.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a los compuestos ya definidos antes, en los que R^3 es hidrógeno. Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R^4 es hidrógeno.

En particular, los compuestos preferidos son compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes descritos en los ejemplos específicos que siguen constituyen a título individual formas de ejecución preferidas individuales de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
3-[2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
ácido 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoico,
3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(4-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
4-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
3-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoato de metilo,
1-piridin-4-il-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,8-bis-trifluormetil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-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-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-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-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2H-pirazol-3-il}-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
N,N-dimetil-3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
3-[2-(2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-3-il-3-(2-piridin-2-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-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
4-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
4-{3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-fluor-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,

3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-3-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-nicotinonitrilo
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

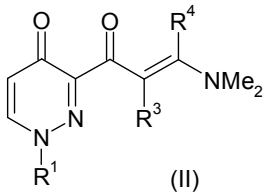
Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
4-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de reconvertirse “in vivo” en el compuesto original.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definida anteriormente, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

con un compuesto de la fórmula R^2-NH-NH_2, en las que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula R^2-NH-NH_2 puede efectuarse en las condiciones descritas en los ejemplos o en condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en disolventes del tipo DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares, a temperaturas elevadas, p.ej. a 100-200°C, a presión atmosférica o a presión elevada. La reacción puede efectuarse a la temperatura de reflujo del disolvente en cuestión, o puede efectuarse a temperaturas superiores al punto de ebullición utilizando tubos sellados y aplicando irradiación de microondas.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso antes descrito.

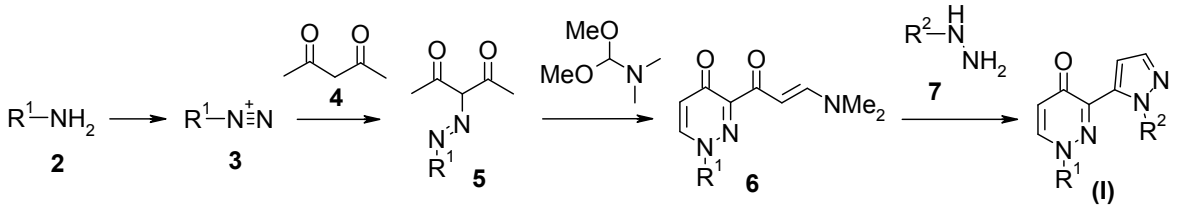
Los compuestos de la fórmula (II) y R^2-NH-NH_2 pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o métodos descritos a continuación o de modo similar a tales métodos. A menos que se indique otra cosa, R^1, R^2, R^3, y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

Las piridazinonas de la fórmula general (I) pueden obtenerse a partir de las anilinas de la fórmula 2 (ver siguiente esquema 1). Las anilinas 2 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de compuestos previos de síntesis que son productos comerciales, p.ej. a partir de los correspondientes compuestos nitro, por métodos reductivos. Otra opción consiste en convertir las anilinas comerciales en las anilinas deseadas 2 por métodos estándar, ya conocidos en la técnica. La conversión de las anilinas 2 en sus correspondientes sales de diazonio de la fórmula general 3 puede realizarse aplicando métodos estándar que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. el tratamiento de la anilina en un ácido inorgánico, p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, con nitrito sódico. Las sales de diazonio 3 formadas pueden utilizarse sin más purificación para la condensación con las 1,3-dicetonas 4 apropiadas, obteniéndose los compuestos diazo de la fórmula general 5. Esta reacción se realiza con preferencia en una mezcla de alcohol/agua a temperaturas bajas (0-5ºC), en un valor de pH casi neutro (pH 5-6), que se consigue por adición de sales básica apropiadas, p.ej. acetato amónico. Los compuestos diazo de la fórmula 5 pueden tautomerizarse en las hidrazonas correspondientes.

El anillo piridazin-4-ona puede formarse por reacción de los compuestos intermedios diazo de la fórmula 5 con equivalentes de C1, p.ej. formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal. La reacción con el N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal permite obtener los compuestos intermedios piridazinona de la fórmula general 6 que llevan un equivalente de 1,3-dicetona como cadena lateral.

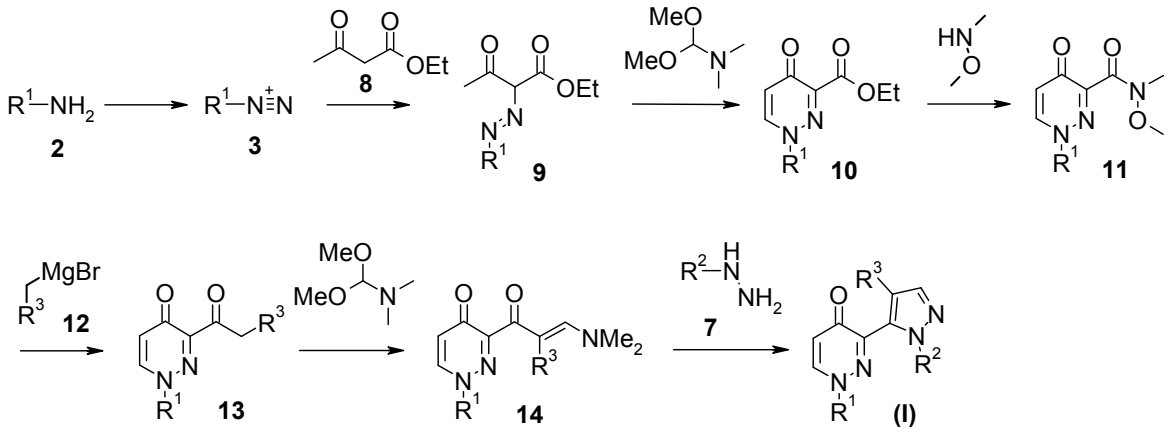
La cadena lateral del equivalente de 1,3-dicetona de las piridazinonas 6 se emplea para obtener los productos finales de la fórmula general (I) por condensación de las piridazinonas 6 con hidrazinas adecuadas de la fórmula general 7. Esta reacción se realiza normalmente en disolventes del tipo DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares, a temperaturas elevadas. La reacción puede realizarse a la temperatura de reflujo del disolvente en cuestión o puede realizarse a temperaturas superiores al punto de ebullición empleando tubos sellados y aplicando irradiación de microondas.

Las hidrazinas de la fórmula general 7 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos ya conocen. Los métodos de síntesis directa partiendo de productos previos comerciales incluyen la conversión de las anilinas correspondientes con nitrito sódico y cloruro de estaño (II) y el tratamiento de la hidrazina hidratada con haluros aromáticos/heteroatomáticos.



Esquema 1

Las piridazinonas de la fórmula general (I) pueden obtenerse también a partir de las anilinas de la fórmula 2 con arreglo al esquema 2 (ver más abajo).



Esquema 2

La conversión de las anilinas 2 en su sales de diazonio correspondientes de la fórmula general 3 puede realizarse del modo descrito anteriormente. Las sales de diazonio 3 formadas pueden utilizarse sin más purificación para la condensación con los cetoésteres 8 correspondientes, obteniéndose los compuestos diazo de la fórmula general 9. Esta reacción se realiza con preferencia en una mezcla de alcohol/agua, a temperaturas bajas (0-5ºC), a un pH casi neutro (pH 5-6), que puede lograrse añadiendo sales básicas del tipo acetato amónico. Los compuestos diazo de la fórmula 9 pueden tautomerizarse en las hidrazonas correspondientes.

El anillo piridazin-4-ona puede formarse por reacción de los compuestos intermedios diazo de la fórmula 9 con equivalentes de C_1, p.ej. formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal. La reacción con el N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal permite obtener los compuestos intermedios piridazinona de la fórmula general 10 que llevan un equivalente éster en la cadena lateral.

El equivalente de cadena lateral éster de las piridazinonas 10 puede convertirse en cetona de modo muy conveniente por funcionalización en un compuesto activado adecuado, por ejemplo la amida de Weinreb 11, que por lo tanto estará dispuesta a un desplazamiento con compuestos organometálicos, por lo general un reactivo de Grignard de la fórmula general 12 en p.ej. un disolvente no prótico del tipo THF o hexano, obteniéndose la correspondiente cetona 13. Esta puede hacerse reaccionar de nuevo con equivalentes de C_1, p.ej. formaldehído, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal. Por reacción con el N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal se obtiene el equivalente de dicetona de la fórmula general 14, que se emplea para obtener los productos finales de la fórmula general (I) por condensación con hidrazinas adecuadas de la fórmula general 7. Esta reacción se efectúa normalmente en disolventes del tipo DMF, ácido acético, etanol, agua, una mezcla de etanol con ácido clorhídrico y similares, a temperaturas elevadas. La reacción puede realizarse a la temperatura de reflujo del disolvente en cuestión, o puede realizarse a temperaturas superiores al punto de ebullición empleando tubos sellados y aplicando irradiación de microondas.

Las hidrazinas de la fórmula general 7 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos ya conocen. Los métodos de síntesis directa partiendo de compuestos previos comerciales incluyen la conversión de las anilinas correspondientes con nitrito sódico y cloruro de estaño (II) y el tratamiento de la hidrazina hidratada con haluros aromáticos/heteroaromáticos.

Ciertos sustituyentes de los grupos R^1, R^2, R^3, y R^4 es posible que no sean inertes en las condiciones de las secuencias de síntesis antes descritas y pueden requerir la protección de grupos protectores estándar, ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo amino o hidroxilo puede protegerse en forma de derivado acetilo o tert-butoxicarbonilo. Como alternativa, algunos sustituyentes pueden derivatizarse de otros al término de la serie de reacciones. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I puede sintetizarse para que lleve un sustituyente nitro, etoxicarbonilo, éter, ácido sulfónico sobre los grupos R^1, R^2, R^3, y R^4, dichos sustituyentes se convierten finalmente en un sustituyente amino (p.ej. por reducción del grupo nitro o por eliminación del grupo protector apropiado del amino (p.ej. eliminación del Boc con TFA)), alquilamino (p.ej. por aminación reductora de un grupo amino), dialquilamino (p.ej. por alquilación de un grupo amino, reducción de un grupo acilamino apropiado con hidruro de litio y aluminio o por reacción de Eschweiler-Clarke con un grupo amino o alquilamino apropiado), acilamino (por formación de amida a partir de un grupo amino, p.ej. con haluros de acilo apropiados o con ácidos carboxílicos apropiados después de su activación con CDI, EDC, etc.), alquilsulfonilamino (p.ej. por reacción de un grupo amino con cloruros de sulfonilo), arilsulfonilamino (p.ej. por reacción de un grupo amino con cloruros de sulfonilo), hidroxilo (por eliminación de un grupo protector apropiado para el hidroxi (p.ej. eliminación hidrogenolítica de un éter bencílico o por eliminación oxidante del éter de p-metoxi-bencilo), éter (p.ej. por síntesis de Williamson del éter a partir de un grupo hidroxilo) o en un sustituyente carboxamida (p.ej. por formación de amida a partir de un grupo ácido carboxílico con aminas apropiadas después de la activación del grupo ácido carboxílico con CDI, EDC, etc. o de la conversión en un cloruro de acilo), o en un sustituyente sulfonamida por procedimientos estándar.

Las sales correspondientes con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo la cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base se efectúa por tratamiento de tal compuesto con dicha base. Un método posible para formar la sal es p.ej. la adición de 1/n equivalentes de una sal básica p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = un catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en los ésteres farmacéuticamente aceptables puede efectuarse p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi apropiado, presente en la molécula, con un alcohol idóneo empleado p.ej. un reactivo de condensación del tipo hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-dicilohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en medio ácido, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos que llevan un grupo hidroxilo pueden convertirse en éster por reacción con ácidos apropiados aplicando métodos similares.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos que se han descrito antes. Los materiales de partida son productos comerciales, ya conocidos en la técnica, o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos en la técnica o por métodos similares a los mismos.

Tal como se ha mencionado antes, se ha constatado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la PDE10A. Los compuestos de la presente invención pueden emplearse, pues, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos por ejemplo la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, por ejemplo el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención. Otros trastornos son la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

Por tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definidos anteriormente y un vehículo y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

La invención abarca igualmente a los compuestos antes descritos para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades, que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos

de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido anteriormente a un ser humano o a un animal.

La invención se refiere también al uso de los compuestos definidos antes para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

La invención se refiere también al uso de los compuestos antes descritos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito anteriormente.

La prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia es la indicación preferida. son preferidos además la prevención y/o el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Los siguientes ensayos se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la PDE10 se determina empleando un ensayo basado en la proximidad de centelleo (Scintillation Proximity Assay, SPA) similar al que ya se ha descrito previamente (Fawcett, L. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(7), 3702-3707, 2000).

La PDE10A1 y la PDE10A2 son dos variantes de empalme de la PDE10A. Hay 2 variantes de empalme conocidas, que difieren en la parte N-terminal de la proteína. Los dominios catalíticos de la PDE10A1 y de la PDE10A2 son idénticos. El ensayo de la PDE10A2 descrito a continuación es también representativo para la PDE10A1 y también para la PDE10A en general.

El ensayo de la PDE10A2 se realiza en un procedimiento de dos pasos en placas de microvaloración de 96 hoyos. La mezcla reaccionante de 80 µl contiene tampón 20 mM HEPES/10 mM $MgCl_2$/0,05 mg/ml (pH = 7,5), 50 nM cGMP (Sigma) y 50 nM cGMP-[H^3] (GE Healthcare), 0,25 nM PDE10A2 con o un compuesto de ensayo específico. Se emplea un intervalo de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC_{50}, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la actividad de la PDE10A2). La actividad no específica se ensaya sin la enzima. La reacción se inicia con la adición de la solución de sustrato (cGMP y cGMP-[H^3]) y se deja que progrese a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se termina la reacción transfiriendo 50 µl de la mezcla reaccionante a una placa OptiPlate (Perkin Elmer) que contiene 25 µl de esferillas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare) en una solución 18 mM de sulfato de cinc (reactivo de interrupción). Después de agitar durante 1 h se centrifuga la placa a 1000 rpm durante un minuto para que sedimenten las esferillas. A continuación se miden las cuentas radiactivas en un lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.

El dominio catalítico de la PDE10A2 humana, los restos de serina 449 a aspartato 789, se amplifica por PCR empleando un cDNA (Origene) y los oligonucleótidos 5'-GGGG**ACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTA-***GTACCTAGAGGATCA*AGCATTTGTACTTCAGAAG-3' (con el sitio de recombinación AttB1 en negrita y el sitio de rotura de la proteasa de la trombina en cursiva) y 5'-GGGG**ACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGT-**CAATCTTCAGATGCAGCTG-3' (con el sitio de recombinación AttB2 en negrita), lo cual permite obtener los sitios de combinación Gateway. Se emplea el producto de la PCR para una reacción de recombinación BP con pDONR221 para generar la pENTR Thm-PDE10A2(S449-D789), cuya secuencia de DNA se verifica y después se emplea para la reacción de recombinación LR con una versión modificada Gateway de la pET11a. Se confirma la secuencia de

DNA del vector de expresión resultante, el placT7.2 H6-(gwl)-Thm-PDE10A2(S449-D789), se transforma en la cepa de *E. coli* BL21(DE3) pLysS y se produce la proteína recombinante en un medio TB a 20ºC por inducción hasta un concentración final de IPTG de 0,5 mM en una densidad óptica de 1,0 a 600 nm durante 20 horas. Aproximadamente el 30% de la proteína se halla en la fracción soluble del homogeneizado celular. Se purifica la proteína aplicando una cromatografía secuencial en Ni-NTA y HiTrapQ/HiTrapS. Después de la digestión de la trombina a temperatura ambiente se eliminan las impurezas, la proteína no descompuesta y la trombina por cromatografía con HiTrapChelating/HiTrap-benzamidina. La purificación final de la PDE10A2(S449-D789) se realiza por cromatografía de exclusión de tamaños en una columna Superdex 75 equilibrada con 25 mM HEPES de pH 8,4, 0,15 M NaCl. El rendimiento en proteína pura es de 2 mg/litro de volumen de cultivo, valor relativamente bajo. La pureza de la proteína es de >95%, es monómera y dispersa según indican los análisis por SDS-PAGE, HPLC y ultracentrifugación analítica.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC_{50} inferior a 10 µM, con preferencia inferior a 5 µM, con mayor preferencia inferior a 1 µM. Con preferencia, los valores IC_{50} son superiores a 0,01 nM, con mayor preferencia superiores a 0,1 nM, con preferencia especial superiores a 1 nM. En la tabla siguiente se recogen los datos de los compuestos de algunos ejemplos.

Ejemplo	inhibición de la PDE10A2 IC_{50} [µmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A2 IC_{50} [µmoles/l]
1	8,098	52	0,177
2	10,000	53	0,065
3	0,319	54	0,066
4	0,115	55	0,122
5	0,899	56	0,050
6	0,188	57	1,544
7	0,183	58	0,089
8	6,333	59	0,220
9	10,000	60	0,078
10	0,048	61	0,220
11	0,103	62	0,154
12	0,228	63	0,078
13	0,011	64	0,148
14	10,000	65	0,144
15	0,080	66	0,100
16	0,015	67	0,056
17	0,096	68	0,178
18	0,140	69	0,057
19	0,417	70	0,253
20	0,009	71	0,056
21	0,028	72	0,078
22	0,035	73	0,188
23	1,211	74	0,027
24	10,000	75	0,120
25	10,000	76	0,619
26	0,806	77	0,183
27	0,126	78	0,038
28	3,225	79	0,012
29	0,219	80	0,072
30	0,069	81	0,107
31	0,811	82	0,102
32	0,150	83	0,134
33	2,939	84	0,169
34	0,081	85	0,046
35	0,285	86	0,050
36	0,071	87	0,477
37	0,149	88	1,128
38	0,437	89	0,046
39	2,556	90	0,090
40	0,414	91	0,032
41	0,082	93	0,206
42	1,423	94	0,281
43	0,663	95	0,073

Ejemplo	inhibición de la PDE10A2 IC_{50} [µmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A2 IC_{50} [µmoles/l]
44	2,290	96	0,308
45	0,259	97	0,017
46	0,057	99	0,018
47	0,352	100	0,031
48	0,025	101	0,041
49	0,163	102	0,020
50	0,087	103	0,007
51	0,020		

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, emulsiones, suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que es ya familiar para los expertos en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles e idóneos, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Pueden ser materiales idóneos como vehículos no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales vehiculares de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehiculares idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del ingrediente es posible que no haga falta el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehiculares idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares idóneos para la preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroles, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos pueden tomarse en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes habituales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, la edad y el estado general de salud del paciente individual y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 0,1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto, el compuesto podría administrarse en una o en varias subdosis diarias, p.ej. de 1 a 3 subunidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 0,1-500 mg, con preferencia 1-200 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

A. Materiales de partida y compuestos intermedios

A-1. Obtención de la 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona

a) 3-(piridin-4-ilazo)-pentano-2,4-diona

Se enfría a -10ºC una solución de piridin-4-ilamina (4,5 g, 47,81 mmoles) en ácido fosfórico del 85% (30 ml) y ácido nítrico del 65% (20 ml) y se trata durante 20 min con nitrito sódico sólido (3,3 g, 47,8 mmoles). Se añade hielo (50 g) y se vierte la mezcla a 0°C sobre una suspensión de la 2,4-pentadiona (4,79 g; 47,8 mmoles) y acetato potásico (40 g) en EtOH (280 ml). Una vez finalizada la reacción se añade a 0ºC una solución acuosa de Na_2CO_3 al 20 % (300 ml) hasta que el pH se sitúe en 7, se extrae la solución con diclorometano (3 X 400 ml), se seca, se concentra y se

cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol, obteniéndose el producto en forma de sólido amarillo (5,3 g, 54%).
EM: M = 206,1 $(M+H)^+$.

b) 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona
Se disuelve la 3-(piridin-4-ilazo)-pentano-2,4-diona (2,3 g; 11,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida dimetilo acetal (16 ml) y se calienta a 100ºC durante 60 min. Después de concentrar se purifica el producto aceitoso en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol), obteniéndose 1,68 g (55 %) del compuesto A-1 en forma de sólido anaranjado.
EM: M = 271,2 $(M+H)^+$.

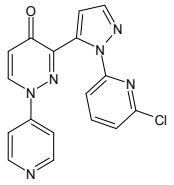
De modo similar al método antes descrito para la síntesis del compuesto A-1, se obtienen los compuestos intermedios siguientes:

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto intermedio	Amina	EM $(M+H)^+$
A-2	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-((E)-3-dimetil-amino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona	2-cloro-piridin-4-ilamina	305,1
A-3	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(2-metano-sulfonil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona	2-metanosulfonil-piridin-4-ilamina	349,1
A-4	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona	piridin-3-ilamina	271,4
A-5	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona	5-metil-piridin-3-ilamina	285,3
A-6	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona	2-metil-piridin-4-ilamina	285,3
A-7	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona	2-metoxi-piridin-4-ilamina	301,3
A-8	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona	2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamina	356,2
A-9	4-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo	4-amino-piridina-2-carbonitrilo	296,3
A-10	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(5-metano-sulfonil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona	5-metanosulfonil-piridin-3-ilamina	349,2
A-11	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(5-fluor-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona	5-fluor-piridin-3-ilamina	289,2
A-12	1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-((E)-3-dimetil-amino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona	5-cloro-piridin-3-ilamina	305,1
A-13	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona	isoquinolin-4-il-amina	321,2
A-14	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona	5-trifluormetil-piridin-3-ilamina	339,3
A-15	1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-((E)-3-di-metilamino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona	5-difluormetoxi-piridin-3-ilamina	337,3
A-16	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona	6-trifluormetil-piridin-3-ilamina	339,1
A-17	5-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo	5-amino-piridina-2-carbonitrilo	296,2
A-18	1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-((E)-3-dimetil-amino-acriloil)-1H-piridazin-4-ona	6-cloro-piridin-3-ilamina	305,1
A-19	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona	quinolin-3-ilamina	321,2
A-20	5-[3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-oxo-4H-piridazin-1-il]-nicotinonitrilo	5-amino-nicotino-nitrilo	296,2
A-21	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-(2-trifluor-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona	2-trifluormetil-piridin-4-ilamina	339,3
A-22	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona	6-aminoiso-quinolina	321,2
A-23	3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona	6-aminoquinolina	321,2

B. Productos finales

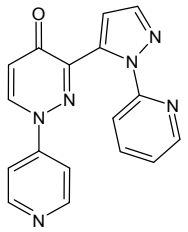
Ejemplo 1

3-[2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



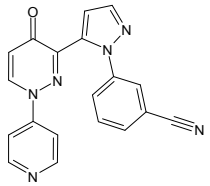
En un tubo sellado se trata una solución de la 3-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona (A-1; 0,075 g; 0,3 mmoles) en EtOH (2 ml) con (6-cloro-piridin-2-il)-hidrazina (0,048 g; 0,3 mmoles) y se irradia a 100ºC durante 30 min. Se añade ácido acético (0,5 ml) y se irradia de nuevo la mezcla a 100°C durante 15 min. Se elimina el disolvente de la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose 0,0122 g (12 %) del producto final.
EM: M = 351,1 $(M+H)^+$.

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



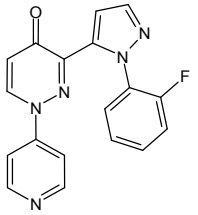
La 1-piridin-4-il-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y de la piridin-2-il-hidrazina.
EM: M = 371,1 $(M+H)^+$.

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



El 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 3-hidrazino-benzonitrilo.
EM: M = 341,1 $(M+H)^+$.

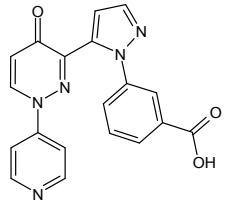
Ejemplo 4
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 334,0 $(M+H)^+$.

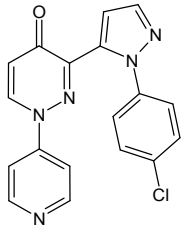
Ejemplo 5

ácido 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoico



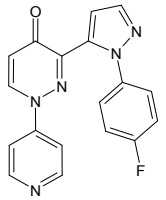
El ácido 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoico se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y del ácido 3-hidrazino-benzoico.
EM: M = 359,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6
3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



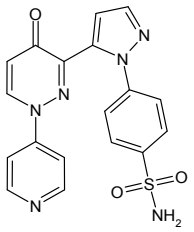
La 3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 4-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 349,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7
3-[2-(4-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



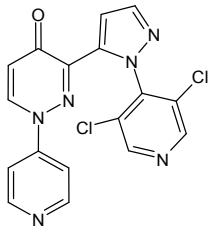
La 3-[2-(4-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 4-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 334,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8
4-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida



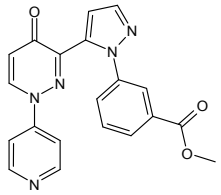
La 4-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 4-hidrazino-bencenosulfonamida.
EM: M = 395,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9
3-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



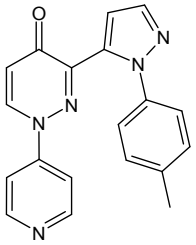
La 3-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (3,5-dicloropiridin-4-il)-hidrazina.
EM: M = 386,7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10
3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoato de metilo



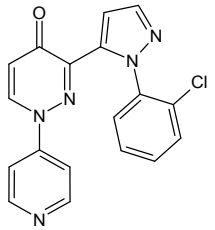
El 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoato de metilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 3-hidrazino-benzoato de metilo.
EM: M = 374,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11
1-piridin-4-il-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



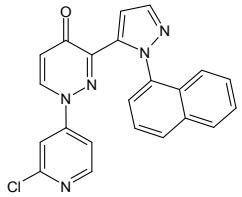
La 1-piridin-4-il-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 4-metil-fenilhidrazina.
EM: M = 330,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12
3-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



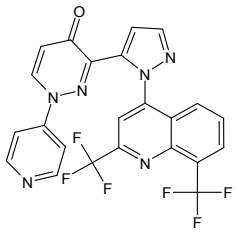
La 3-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 2-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 349,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



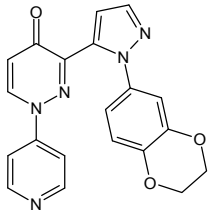
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y naftalen-1-il-hidrazina.
EM: M = 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14
3-[2-(2,8-bis-trifluormetil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



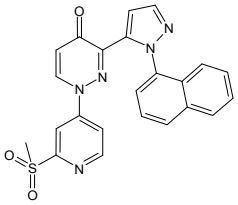
La 3-[2-(2,8-bis-trifluormetil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (2,8-bis-trifluormetil-quinolin-4-il)-hidrazina.
EM: M = 502,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



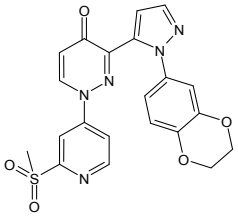
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 374,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16
1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



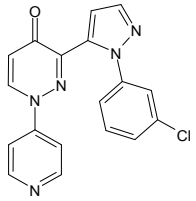
La 1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-3 y naftalen-1-il-hidrazina.
EM: M = 443,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



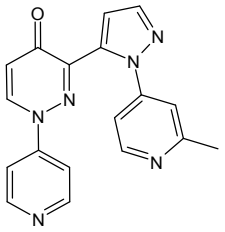
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-3 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 451,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



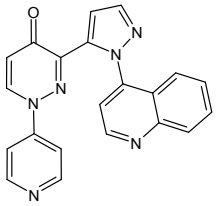
La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 3-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 350,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19
3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



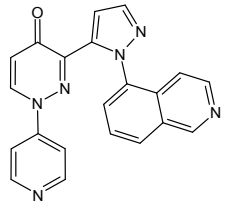
La 3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (2-metilpiridin-4-il)-hidrazina.
EM: M = 331,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



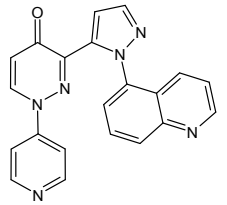
La 1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



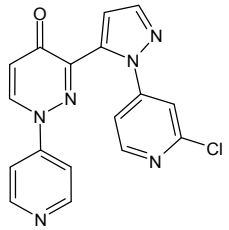
La 3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 e isoquinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



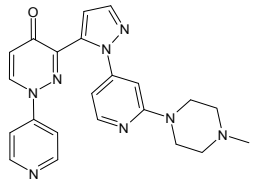
La 1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

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



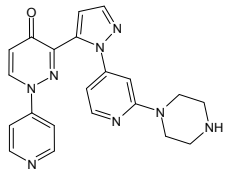
La 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina.
EM: M = 351,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24
3-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2H-pirazol-3-il}-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



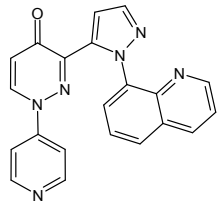
La 3-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2H-pirazol-3-il}-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il-hidrazina.
EM: M = 415,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25
3-[2-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



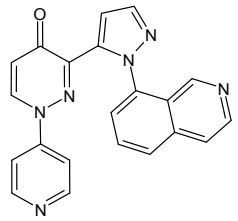
La 3-[2-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 2-piperazin-1-il-piridin-4-il-hidrazina.
EM: M = 401,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



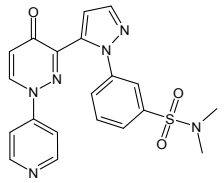
La 1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y quinolin-8-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27
3-(2-isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



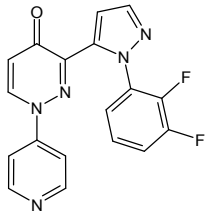
La 3-(2-isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 e isoquinolin-8-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28
N,N-dimetil-3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida



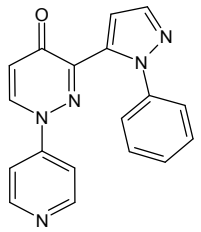
La N,N-dimetil-3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 3-hidrazino-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida.
EM: M = 423,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29
3-[2-(2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



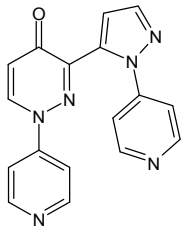
La 3-[2-(2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 2,3-difluor-fenilhidrazina.
EM: M = 352,1 $(M+H)^+$.

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



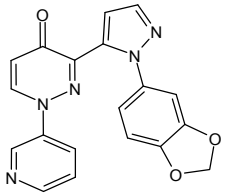
La 3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y fenilhidrazina.
EM: M = 316,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31
1-piridin-4-il-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



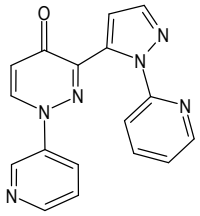
La 1-piridin-4-il-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y piridin-4-il-hidrazina.
EM: M = 317,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



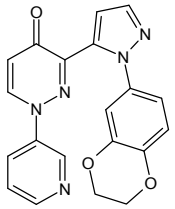
La 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina.
EM: M = 360,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33
1-piridin-3-il-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



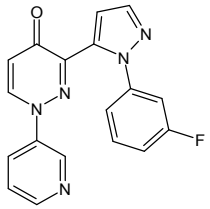
La 1-piridin-3-il-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y piridin-2-il-hidrazina.
EM: M = 317,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



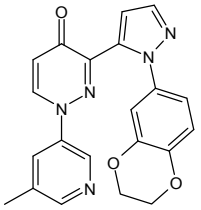
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 374,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



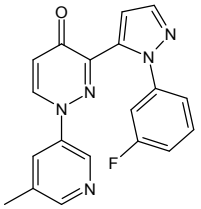
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 334,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



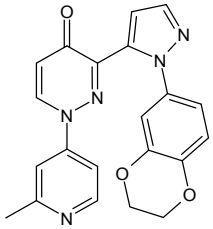
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-5 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 388,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



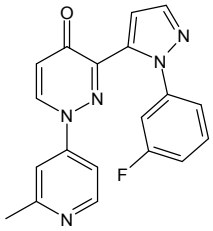
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-5 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 348,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



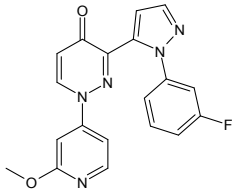
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 388,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



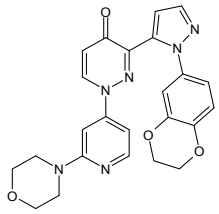
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 348,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



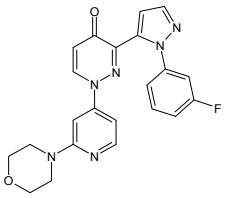
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-7 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 364,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



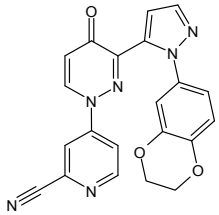
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-8 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 459,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



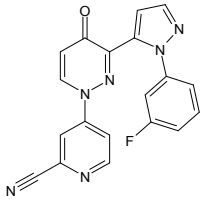
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-8 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 419,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43
4-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo



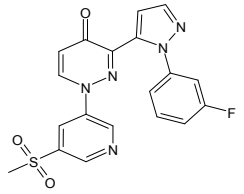
El 4-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbo-nitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-9 y (2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 399,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44
4-{3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo



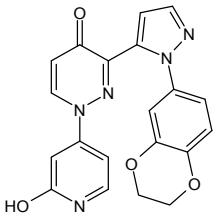
El 4-{3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-9 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 359,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metano-sulfonil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



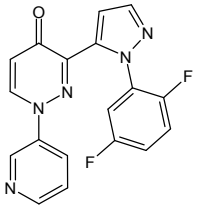
La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metano-sulfonil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-10 y 3-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 412,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



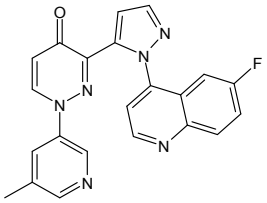
La 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-7 y (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidrazina.
EM: M = 390,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47
3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



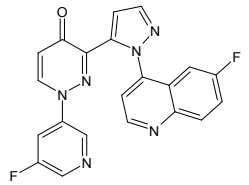
La 3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y 2,5-difluor-fenilhidrazina.
EM: M = 352,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



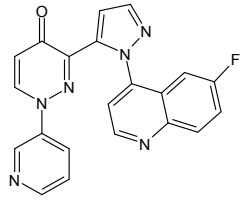
La 3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-5 y 6-fluor-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 399,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49
1-(5-fluor-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



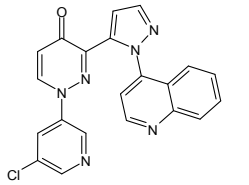
La 1-(5-fluor-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-11 y 6-fluor-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 403,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



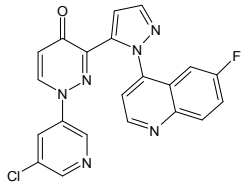
La 3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y 6-fluor-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 385,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



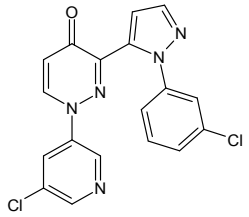
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



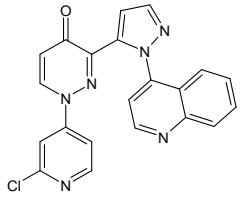
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y 6-fluor-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 419,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



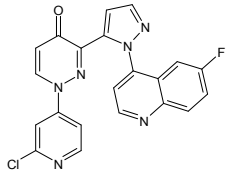
La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y 3-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 384,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



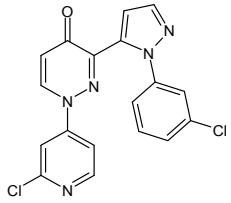
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



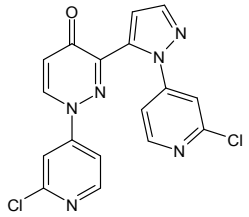
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 6-fluor-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 419,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



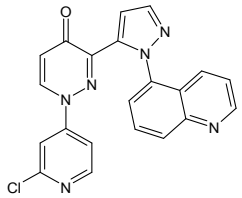
La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 3-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 384,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



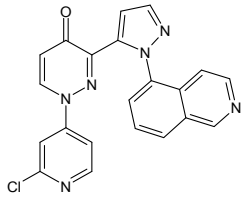
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 2-cloro-piridin-4-il-hidrazina.
EM: M = 385,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



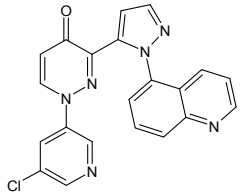
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



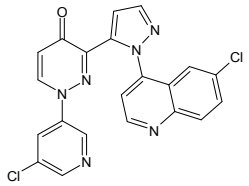
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 e isoquinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



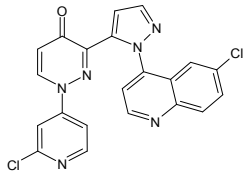
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



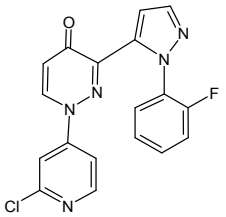
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y 6-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 435,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



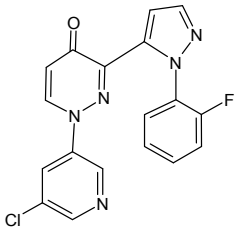
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 6-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 435,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



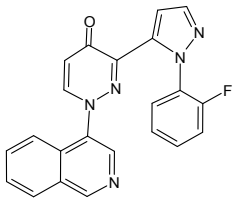
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 368,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



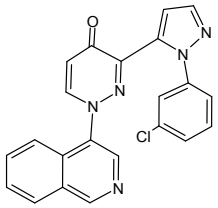
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 368,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona



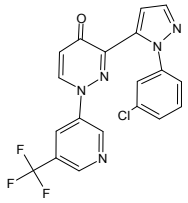
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-13 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 384,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona



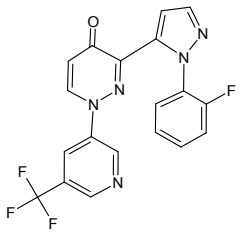
La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-13 y 3-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 400,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



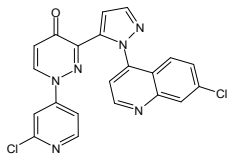
La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-14 y 3-cloro-fenilhidrazina.
EM: M = 418,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



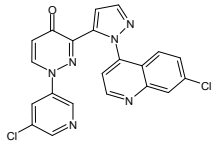
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-14 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 402,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



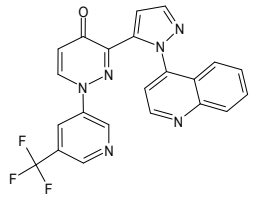
La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-2 y 7-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 435,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



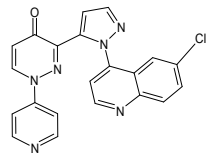
La 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-12 y 7-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 435,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71
3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



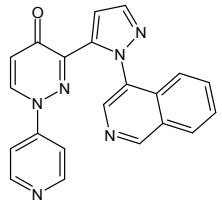
La 3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(5-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-14 y quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 435,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72
3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



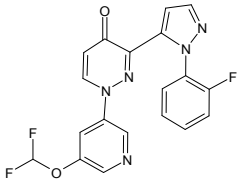
La 3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 6-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73
3-(2-isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



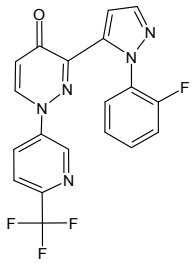
La 3-(2-isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 e isoquinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 367,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



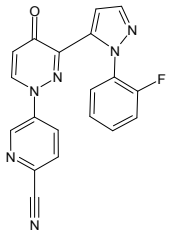
La 1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-15 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



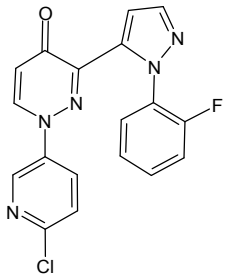
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-16 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 402,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo



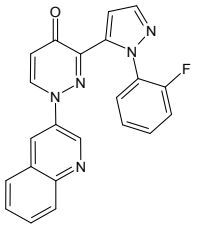
El 5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-17 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 359,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



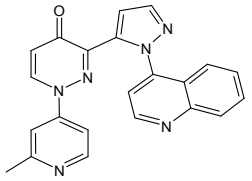
La 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-18 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 368,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona



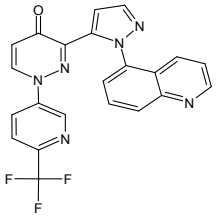
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-19 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 384,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



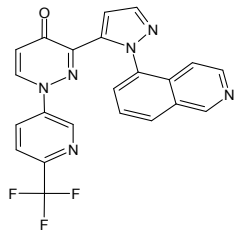
La 1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 y quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 381,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80
3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



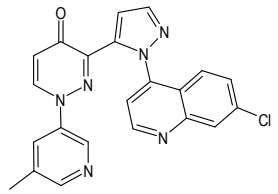
La 3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-16 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 435,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluor-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



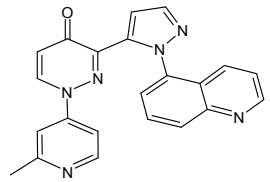
La 3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-tri-fluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-16 e isoquinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 435,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



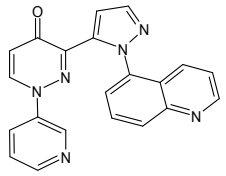
La 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-5 y 7-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 415,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



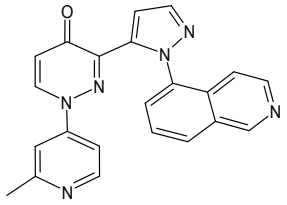
La 1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 381,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84
1-piridin-3-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



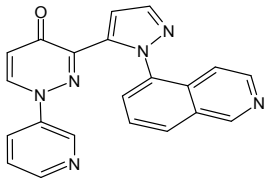
La 1-piridin-3-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 367,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



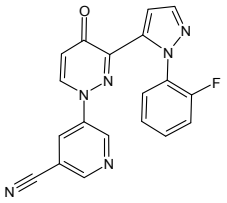
La 3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 e isoquinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 381,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona



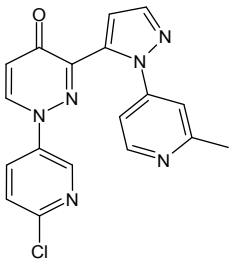
La 3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-4 e isoquinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 367,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-nicotinonitrilo



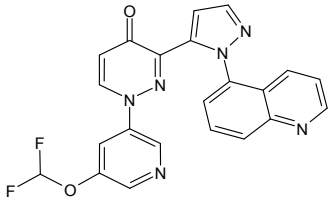
El 5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-nicotinonitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-20 y 2-fluor-fenilhidrazina.
EM: M = 359,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona



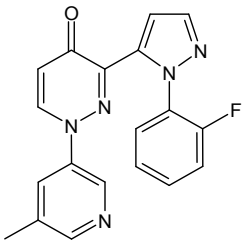
La 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-18 y 2-metil-piridin-4-il-hidrazina.
EM: M = 365,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona



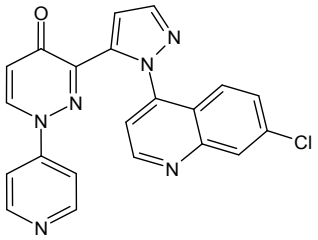
La 1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-15 y quinolin-5-il-hidrazina.
EM: M = 433,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona



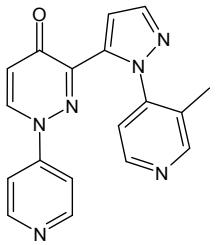
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-5 y 2-fluor-fenilhidrazina-HCl.
EM: M = 348,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



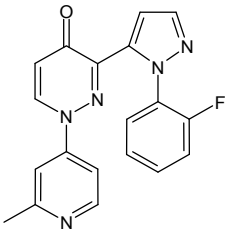
La 3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 7-cloro-quinolin-4-il-hidrazina.
EM: M = 401,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92
3-[2-(3-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona



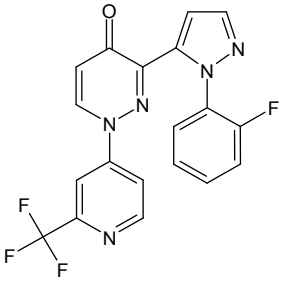
La 3-[2-(3-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y (3-metil-piridin-4-il)-hidrazina.
EM: M = 331,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



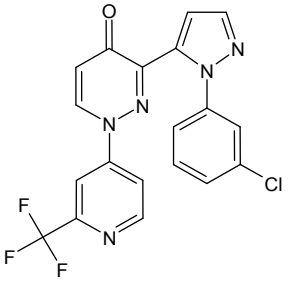
La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-6 y 2-fluor-fenilhidrazina-HCl.
EM: M = 348,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluor-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona



La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluor-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-21 y 2-fluor-fenilhidrazina-HCl.
EM: M = 402,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluor-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona

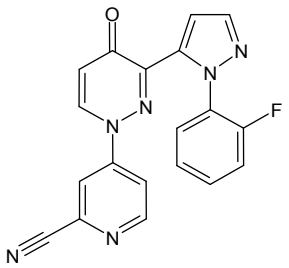


La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluor-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-21 y 3-cloro-fenilhidrazina-HCl.
EM: M = 418,1 $(M+H)^+$.

3

Ejemplo 96

4-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo

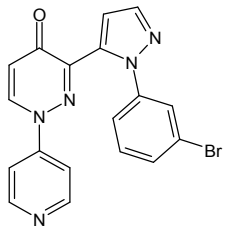


El 4-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-9 y 2-fluor-fenilhidrazina-HCl.

EM: M = 359,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

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

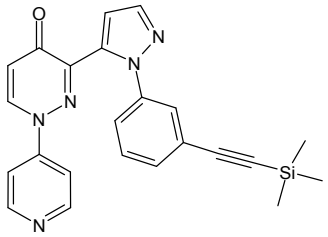


La 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-1 y 3-bromo-fenilhidrazina-HCl.

EM: M = 394,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

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

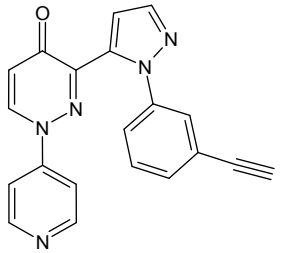


Se calienta a 120ºC durante 20 minutos por irradiación de microondas una mezcla de la 3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona (ejemplo 97, 81 mg, 0,21 mmoles), etiniltrimetilsilano (44 µl, 0,31 mmoles), CuI (2 mg, 0,01 mmoles), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (9 mg, 0,01 mmoles), PPh_3 (113 mg, 0,41 mmoles) y dimetilamina (3,1 mmoles, 421 µl de una solución en etanol) en DMF (1,0 ml). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose 33 mg (rendimiento = 39%) del producto en forma de material sólido.

EM: M = 412,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

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

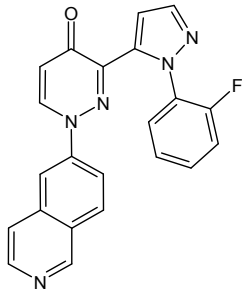


Se disuelve una mezcla de la 1-piridin-4-il-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona (ejemplo 98, 33 mg, 0,08 mmoles) en THF (1 ml). Se le añade a 0ºC el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (51 mg, 0,16 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se continúa la agitación durante 1 hora más. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se elimina el disolvente, se purifica el producto resultante en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de EtOAC/MeOH, de este modo se obtienen 22 mg (rendimiento = 81 %) de producto.

EM: M = 340,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona

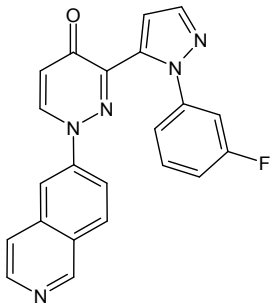


La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-22 y 2-fluorfenilhidrazina-HCl.

EM: M = 384,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona

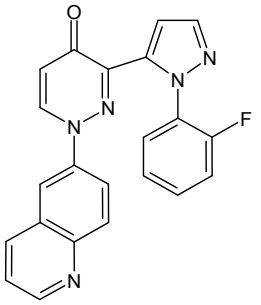


La 3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-22 y 3-fluorfenilhidrazina.

EM: M = 384,1 $(M+H)^+$.

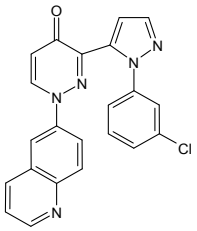
Ejemplo 102

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



La 3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-23 y 2-fluorfenilhidrazina-HCl.
EM: M = 384,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona



La 3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona se obtiene de modo similar al método del ejemplo 1 a partir del compuesto intermedio A-23 y 3-cloro-fenilhidrazina-HCl.
EM: M = 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo A
Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la 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
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	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

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

Ejemplo B
Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético	pH final de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales con un exceso apropiado de cantidad y se esteriliza.

Ejemplo D

Pueden fabricarse por un método convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
cápsula de gelatina:	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85%	8,5 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
amarillo de óxido de hierro	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda rellenas con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo E

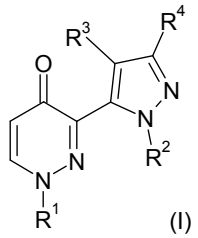
Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes

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 K30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, fluor-alcoxi C_{1-7}, (alquilo C_{1-7})-SO_2, fluor-(alquilo C_{1-7})-SO_2, halógeno, (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, ciano, NO_2, morfolinilo, NH_2-SO_2, N(H,alquilo C_{1-7})-SO_2, N(alquilo C_{1-7})$_2$-SO_2, pirrolidinil-SO_2, piperidinil-SO_2, morfolinil-SO_2, hidroxi, COOH, COO-alquilo C_{1-7}, (alquilo C_{1-7})-C(O)O, CO-alquilo C_{1-7}, $CONH_2$, CON(H,alquilo C_{1-7}), CON(alquilo C_{1-7})$_2$, (alquilo C_{1-7})-CO-NH, (alquilo C_{1-7})-CO-N-(alquilo C_{1-7}), NH_2-CO-alquilo C_{1-7}, NH(alquilo C_{1-7})-CO-alquilo C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})$_2$-CO-alquilo C_{1-7}, NH_2, N(H,alquilo C_{1-7}), N(alquilo C_{1-7})$_2$, NH_2-alquilo C_{1-7}, N(H,alquilo C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})$_2$-alquilo C_{1-7}, cicloalquilo, piperidinilo, piperazinilo y (N-alquilo C_{1-7})-piperazinilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, alquinilo C_{2-7}, (alquilo C_{1-7})-SO_2, COOH, $CONH_2$, NH_2-SO_2, COO-alquilo C_{1-7}, (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, CON-(H, alquilo C_{1-7}), CON(alquilo C_{1-7})$_2$, N(H,alquilo C_{1-7})-SO_2, N(alquilo C_{1-7})$_2$-SO_2, alquenilo C_{2-7}, hidroxi, NO_2, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquilo C_{1-7})-piperazinilo, pirrolidinilo, (alquilo C_{1-7})-C(O)O, (alquilo C_{1-7})-CO-NH, (alquilo C_{1-7})-CO-N(alquilo C_{1-7}), NH_2-CO-alquilo C_{1-7}, NH(alquilo C_{1-7})-CO-alquilo C_{1-7}, N-(alquilo C_{1-7})$_2$-CO-alquilo C_{1-7}, CO-alquilo C_{1-7}, NH_2, N(H,alquilo C_{1-7}), N(alquilo C_{1-7})$_2$, NH_2-alquilo C_{1-7}, N(H,alquilo C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})$_2$-alquilo C_{1-7}, tri(alquilo C_{1-7})silil-alquinilo C_{2-7} y cicloalquilo,

o en la que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquileno C_{1-7}, dioxo-alquileno C_{1-7}, dioxo-fluor-alquileno C_{1-7}, NH-alquileno C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-NH-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-N-(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7}, NH-C(O)-alquileno C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})-C(O)-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-NH-C(O)-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-N-(alquilo C_{1-7})-C(O)-alquileno C_{1-7}, C(O)-NH-alquileno C_{1-7} o C(O)-N(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alcoxi C_{1-7}, halógeno, hidroxi o fenilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alcoxi C_{1-7}, halógeno, hidroxi o fenilo;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^2 es arilo o heteroarilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, alquinilo C_{2-7}, (alquilo C_{1-7})-SO_2, COOH, $CONH_2$, NH_2-SO_2, COO-alquilo C_{1-7}, (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, CON(H,alquilo C_{1-7}), CON(alquilo C_{1-7})$_2$, N(H,alquilo C_{1-7})-SO_2, N(alquilo C_{1-7})$_2$-SO_2, alquenilo C_{2-7}, hidroxi, NO_2, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (N-alquilo C_{1-7})-piperazinilo, pirrolidinilo, (alquilo C_{1-7})-C(O)O, (alquilo C_{1-7})-CO-NH, (alquilo C_{1-7})-CO-N(alquilo C_{1-7}), NH_2-CO-alquilo C_{1-7}, NH(alquilo C_{1-7})-CO-alquilo C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})$_2$-CO-alquilo C_{1-7}, CO-alquilo C_{1-7}, NH_2, N(H,alquilo C_{1-7}), N(alquilo C_{1-7})$_2$, NH_2-alquilo C_{1-7}, N(H,alquilo C_{1-7})-alquilo C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})$_2$-alquilo C_{1-7} y cicloalquilo,

o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son alquileno C_{1-7}, dioxo-alquileno C_{1-7}, dioxo-fluor-alquileno C_{1-7}, NH-alquileno C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-NH-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-N(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7}, NH-C(O)-alquileno C_{1-7}, N(alquilo C_{1-7})-C(O)-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-NH-C(O)-alquileno C_{1-7}, alquileno C_{1-7}-N(alquilo C_{1-7})-C(O)-alquileno C_{1-7}, C(O)-NH-alquileno C_{1-7} o C(O)-N(alquilo C_{1-7})-alquileno C_{1-7}.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, isoquinolinilo y quinolinilo, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, fluor-alcoxi C_{1-7}, (alquilo C_{1-7})-SO_2, halógeno, ciano, morfolinilo e hidroxi.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo y quinolinilo, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, fluor-alcoxi C_{1-7}, (alquilo C_{1-7})-SO_2, halógeno, morfolinilo e hidroxi.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R^1 es piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-metansulfonil-piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-trifluor-metil-piridin-3-ilo, 5-difluormetoxi-piridin-3-ilo, 6-tri-fluormetil-piridin-3-ilo, quinolin-3-ilo o 2-metil-piridin-4-ilo.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^2 es arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-7}, fluor-alquilo C_{1-7}, COOH, NH_2-SO_2, COO-alquilo C_{1-7}, N(alquilo $C_{1-7})_2$-SO_2, piperazinilo, (N-alquilo C_{1-7})-piperazinilo, alquinilo C_{2-7} y tri(alquilo C_{1-7})silil-alquinilo C_{2-7},
o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno C1-7.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 es arilo elegido entre el grupo formado por fenilo y naftilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo e isoquinolinilo, dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno y alquinilo C_{2-7}, o en los que dos sustituyentes de posiciones adyacentes del arilo o del heteroarilo están unidos entre sí para formar un anillo y dichos dos sustituyentes unidos son dioxo-alquileno C_{1-7}.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en los que R^2 es naftalen-1-ilo, quinolin-4-ilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-fluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-etinil-fenilo o isoquinolin-5-ilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R^3 es hidrógeno.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R^4 es hidrógeno.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:
3-[2-(6-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
ácido 3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoico,
3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(4-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
4-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
3-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-benzoato de metilo,
1-piridin-4-il-3-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,8-bis-trifluormetil-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-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-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-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-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2H-pirazol-3-il}-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-8-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
N,N-dimetil-3-[5-(4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidro-piridazin-3-il)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida,
3-[2-(2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-3-il-3-(2-piridin-2-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-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,

3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
4-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
4-{3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-fluor-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-fluor-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(6-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-3-il-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
5-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-nicotinonitrilo y
1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, elegidos entre el grupo formado por:
1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-3-(2-naftalen-1-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-piridin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,

3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-3-il-1H-piridazin-4-ona,
1-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-(2-isoquinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:

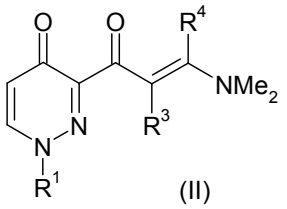
1-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-(2-quinolin-5-il-2H-pirazol-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(7-cloro-quinolin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-metil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-1H-piridazin-4-ona,
4-{3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-oxo-4H-piridazin-1-il}-piridina-2-carbonitrilo,
3-[2-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
1-piridin-4-il-3-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-etinil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-piridin-4-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-isoquinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(2-fluor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona,
3-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-quinolin-6-il-1H-piridazin-4-ona
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:

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

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

15. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

con un compuesto de la fórmula R^2-NH-NH_2, en las que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14.

16. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.