

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 181**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10738857 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2393360**

54 Título: **Compuestos de piridazinona**

30 Prioridad:

05.02.2009 US 202207 P
30.07.2009 US 213927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2016

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

TANIGUCHI, TAKAHIKO;
KAWADA, AKIRA;
KONDO, MITSUYO;
QUINN, JOHN F.;
KUNITOMO, JUN;
YOSHIKAWA, MASATO y
FUSHIMI, MAKOTO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 561 181 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

Compuestos de piridazinona

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de piridazinona.

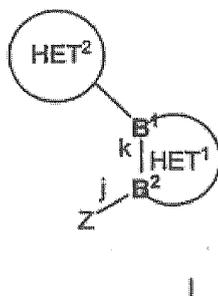
5 Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de enzimas codificadas por 21 genes y subdivididas en 11 familias distintas de acuerdo a las propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas metabólicamente inactivan los segundos mensajeros intracelulares ubicuos, monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); las PDE catalizan selectivamente la hidrólisis del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Sobre la base de la especificidad de sustrato, las familias de PDE se pueden clasificar además en tres grupos: i) AMPc-PDE (PDE4, PDE7, PDE8), ii) GMPc-PDE (PDE5, PDE6 y PDE9), y iii) PDE de sustrato dual (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 y PDE11).

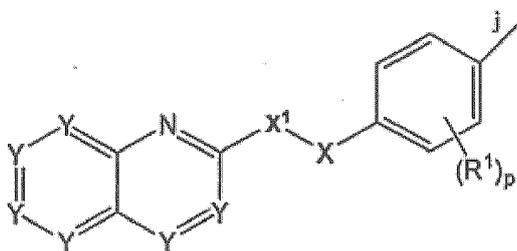
El AMPc y GMPc están involucrados en la regulación de prácticamente cada proceso fisiológico tal como producción y acción de mediadores proinflamatorios, función de los canales iónicos, relajación muscular, aprendizaje y formación de la memoria, diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis. Especialmente, en las neuronas, estos segundos mensajeros tienen papel importante en la regulación de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronal (Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5: 660-670). La regulación de estos procesos por AMPc y GMPc están acompañados por la activación de la proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa G (PKG), que a su vez fosforila una variedad de sustratos, incluyendo factores de transcripción, canales de iones y receptores que regulan una variedad de procesos fisiológicos. Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc parecen ser temporalmente, espacialmente, y funcionalmente compartimentada por la regulación de ciclasas de guanilo y adenilo en respuesta a la señalización extracelular y su degradación por las PDE (Circ. Res. 2007, vol. 100(7): 950-966). Las PDE proporcionan el único medio de degradación de los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc en células, por lo tanto las PDE juegan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. De este modo, las PDE podrían ser objetivos prometedoros para varios fármacos terapéuticos.

La Fosfodiesterasa 10A (PDE10A) fue descubierta en 1999 por tres grupos independientes (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, volumen 96: 8991-8996, J. Biol. Chem. 1999, volumen 274: 18438-18445, Gene 1999, volumen 234: 109-117). Los estudios de expresión han demostrado que PDE10A tiene la distribución más restringida dentro de las todas las familias de PDE conocidas; el ARNm de PDE10A está altamente expresado sólo en el cerebro y los testículos (Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266: 1118-1127, J. Biol. Chem. 1999, vol. 274: 18438-18445). En el cerebro, el ARNm y la proteína de PDE10A están altamente enriquecidas en las neuronas espinosas medias (MSN) del cuerpo estriado (Eur. J. Biochem. 1999, volumen 266: 1118-1127, Brain Res. 2003, volumen 985: 113-126). MSN se clasifican en dos grupos: las MSN que expresan los receptores de dopamina D1 responsables de una vía directa (estriatonigral) y las MSN que expresan los receptores de dopamina D2 responsables de una vía indirecta (estriatopalidal). La función de la vía directa es la planificación y ejecución, en tanto que la de la vía indirecta es actuar como un freno en la activación conductual. Como PDE10A se expresa en ambas MSN, los inhibidores de PDE10A podrían activar estas dos vías. La eficacia antipsicótica de los medicamentos actuales, D2 o antagonistas de D2 / 5-HT2A, se deriva principalmente de su activación de la vía indirecta en el cuerpo estriado. Como los inhibidores de PDE10A son capaces de activar esta vía, esto sugiere que los inhibidores de PDE10A son prometedoros como fármacos antipsicóticos. El antagonismo excesivo del receptor D2 en el cerebro por los antagonistas D2 causa problemas de efectos secundarios extrapiramidales e hiperprolactinemia. Sin embargo, la expresión de PDE10A está limitada a estas vías del cuerpo estriado en el cerebro, de ese modo se espera que los efectos secundarios por parte de los inhibidores de PDE10A sean más débiles en comparación con los antagonistas de D2 actuales. En cuanto a la hiperprolactinemia, los inhibidores de PDE10A no producirían ninguna elevación de la prolactina debido a la falta de antagonismo del receptor D2 en la pituitaria. Por otra parte, la presencia de PDE10A en una vía directa hace que sea probable que la inhibición de PDE10A tenga alguna ventaja respecto de los antagonistas D2 actuales; se cree que la vía directa promueve la acción deseada, y la activación de esta vía por los inhibidores de PDE10A puede contrarrestar los síntomas extrapiramidales inducidos por el excesivo antagonismo del receptor D2. Además, la activación de esta vía podría facilitar el flujo de salida estriatal-talámico, promoviendo la ejecución de estrategias de procedimiento. Además, la mejora de los niveles del segundo mensajero sin bloqueo de la dopamina y / o de otros receptores de neurotransmisores también puede proporcionar ventajas terapéuticas con menos efectos secundarios adversos en comparación con los antipsicóticos actuales (por ejemplo hiperprolactinemia, y aumento de peso). Esta función única y distribución en el cerebro indica que PDE10A representa un nuevo objetivo importante para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos, en particular, trastornos psicóticos como esquizofrenia.

Como inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)10, en el Folleto WO2006/072828 se divulgó un compuesto representado por la fórmula:

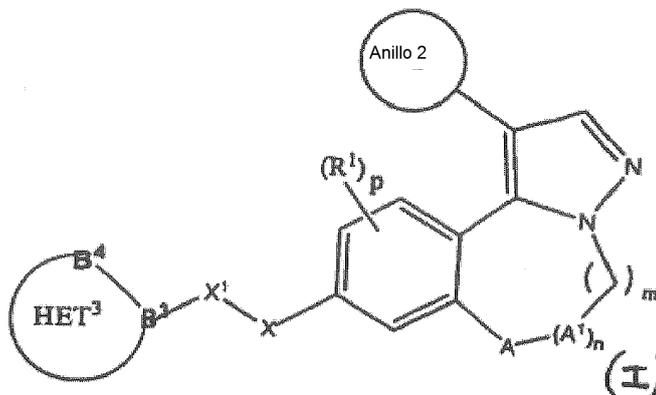


en el que Z es



5

Además, como inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)10, un compuesto representado por la fórmula general



También se divulgó en el Folleto WO2008/001182.

Además, el documento US 2008/207902 divulga derivados de pirazolopiridina-4-il piridazinona como inhibidores de fosfodiesterasa.

10

Compendio de la invención

Problema técnico

Sin embargo, además se pide un desarrollo de nuevos inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)10A.

Solución del problema

Los presentes inventores descubrieron que un compuesto expresado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo (referida como compuesto (I₀) en esta especificación) tiene una acción inhibitoria de PDE 10A y después de una extensa investigación, se completó la presente invención completado

15

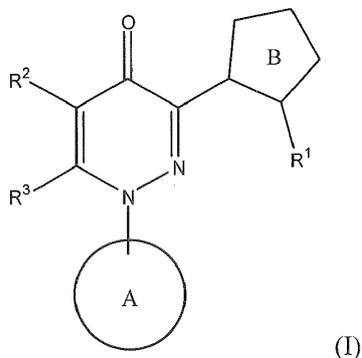
Entre los compuestos (I₀), el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo (referido como compuesto (I) en esta especificación) es un nuevo compuesto.

En esta especificación, el compuesto (I₀) que incluye el compuesto (I) también es referido como el compuesto de la presente invención.

20

Es decir, la presente invención proporciona las siguientes características.

[1] Un compuesto de fórmula (I)



en el que

- 5 R¹ representa
un sustituyente,
R² representa
un sustituyente,
R³ representa
- 10 un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,
Anillo A representa
un anillo aromático que puede estar sustituido, y
Anillo B representa
un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido;
- 15 en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes A;

[Grupo de sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno;
- 20 (2) un grupo nitro;
(3) un grupo ciano;
(4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;
(5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
(6) un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- 25 (7) un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido;
(8) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
(9) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
(10) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
(11) un grupo aril C₆₋₁₄ - alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- 30 (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
(13) un grupo hidroxilo;

- (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (17) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 5 (18) un grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido;
- 10 (23) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (26) un grupo mercapto;
- (27) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 15 (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- (32) un grupo formilo;
- 20 (33) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (36) un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- 25 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (40) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- (42) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 30 (43) un grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (45) un grupo heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- 35 (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo;

- (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,
- 5 grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di- aralquilamino C₇₋₁₆, que puede estar sustituido,
- grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
- formilamino,
- 10 grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
- 15 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
- grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- 20 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- 25 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido",

el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y

el "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,

5 [Grupo de sustituyentes B]

(a) un átomo de halógeno;

(b) un grupo hidroxilo;

(c) un grupo nitro;

(d) un grupo ciano;

10 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

(f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

(g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;

(h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno que puede estar sustituido;

15 (i) un grupo amino que puede estar sustituido;

(j) un cicloalquilo C₃₋₇;

(k) un alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

(l) un formilo;

(m) un alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

20 (n) un cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo;

(o) un aril C₆₋₁₄-carbonilo;

(p) un aralquil C₇₋₁₆-carbonilo;

(q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;

(r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;

25 (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;

(t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;

(u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;

(v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;

(w) un carbamoilo;

30 (x) un tiocarbamoilo;

(y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

(z) un di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

(aa) un mono- o di-alil C₆₋₁₄-carbamoilo; y

35 (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,

y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,

el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",

el "aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",

- el "cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 5 el "aril C₆₋₁₄-alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 10 el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- 15 el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- 20 el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
- 25 el "cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
- el "grupo amino que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",

el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",

5 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y

el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:

10 **[Grupo de sustituyentes B']**

(a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

15 (b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

20 (c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

25 C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

o una sal de los mismos.

[2] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, en el que

R² representa

30 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

[3] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R² representa

35 un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

[4] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

[5] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

40 R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

[6] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

[7] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

5 R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno.

[8] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

10 [9] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

[10] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R³ representa

15 un átomo de hidrógeno.

[11] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

20 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

(5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

25 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

(7) un grupo ciano,

(8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,

(9) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,

30 (11) un grupo tetrahidropirano que puede estar sustituido,

(12) un grupo dihidropirano que puede estar sustituido,

(13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,

(15) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

35 (16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

[12] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido,
- 5 (3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,
- (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C_{1-10} ,
- (6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{2-6} , y
- 10 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido.

[13] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo A representa

- 15 un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,
- 20 (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C_{1-10} ,
- (6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alqueno C_{2-6} , y
- 25 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno.

[14] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que está sustituido con

- (1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C_{1-10} , y
- 30 (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno.

[15] El compuesto del punto [14] mencionado más arriba, en el que

- 35 el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

- 40 [16] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

5 [17] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

Anillo B representa

un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

[18] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

10 Anillo B representa

un anillo de pirazol.

[19] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R¹ representa

15 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R² representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

20 Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

25 (4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

(5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

(7) un grupo ciano,

30 (8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,

(9) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,

(11) un grupo tetrahidropiranilo que puede estar sustituido,

(12) un grupo dihidropiranilo que puede estar sustituido,

35 (13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,

(15) un grupo alquilsulfínilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

(16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

5 [20] El compuesto del punto [19] mencionado más arriba, en el que.

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

10 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

(5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,

(6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y

15 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

[21] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que

R¹ representa

20 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

25 R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

30 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

(5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,

(6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y

35 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

Anillo B representa

40 un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

- [22] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que
- R¹ representa
- un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,
- R² representa
- 5 un grupo alcoxi C₁₋₁₀,
- R³ representa
- un átomo de hidrógeno,
- Anillo A representa
- un anillo de benceno que está sustituido con
- 10 (1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y
- (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,
- 15 Anillo B representa
- un anillo de pirazol.
- [23] El compuesto del punto [22] mencionado más arriba, en el que
- el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa
- 20 un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.
- [24] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, en el que
- R¹ representa
- 25 un grupo aromático que puede estar sustituido,
- Anillo A representa
- un anillo aromático que está sustituido con
- (a) un sustituyente seleccionado de
- (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, y
- 30 (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno que puede estar sustituido, y
- (b) uno o más sustituyentes adicionales.
- [25] El compuesto del punto [24] mencionado más arriba, en el que
- R¹ representa
- 35 un grupo fenilo que puede estar sustituido,
- R² representa
- un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- R³ representa
- 40 un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo de benceno que

está sustituido con un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede estar sustituido,

5 (2) un grupo dihidropiranilo que puede estar sustituido,

(3) un grupo tetrahidropiranilo que puede estar sustituido, y

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

y puede estar sustituido por otros sustituyentes, y

10 Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de isoxazol, un anillo de 1,3-oxazol, un anillo de furano, o un anillo de tiofeno, cada uno de los que puede estar sustituido.

[26] El compuesto del punto [25] mencionado más arriba en el que

15 el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piridilo, un grupo piperazinilo, o un grupo tiazolilo.

[27] El compuesto del punto [24] mencionado más arriba, en el que

20 Los otros sustituyentes son 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo oxo,

(3) un grupo hidroxilo,

(4) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido,

25 (5) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,

(6) un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} ,

(7) un grupo morfolin-4-il sulfonilo,

(8) un grupo ciano,

(9) un grupo carbamoilo,

30 (10) un grupo halógeno alquilsulfonilo C_{1-10} ,

(11) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquino C_{2-6} ,

(12) un grupo di-alquil C_{1-10} -amino,

(13) un grupo mono-(alquil C_{1-10} -carbonil)-amino,

(14) un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo,

35 (15) un grupo fenoxi,

(16) un grupo alquilsulfinilo C_{1-10} ,

(17) un grupo bencimidazol-2-iloxi, y

(18) un grupo bencimidazol-2-il sulfonilo.

[28] El compuesto del punto [24] mencionado más arriba, en el que

R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

5 R³ representa

un átomo de hidrógeno,

Anillo A representa

un anillo de benceno,

10 que está sustituido con un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo halógeno alcoxi C₁₋₁₀, un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

y que además puede sustituirse con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y

15 Anillo B representa

un anillo de pirazol.

[29] El compuesto del punto [28] mencionado más arriba, en el que

el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

20 un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

[30] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

25 1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[31] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

1-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[32] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

30 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[33] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[34] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

35 [35] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[36] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

40 3-[1-(2-fluorofenil)-H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[37] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[38] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

- 5 1-[4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[39] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

- 10 [40] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que es

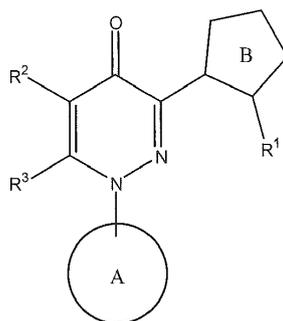
5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

[41] Un medicamento que comprende el compuesto de los puntos [1] a [40] mencionados más arriba.

[42] El medicamento del punto [41] mencionado más arriba para su uso en la inhibición de fosfodiesterasa 10A.

- 15 [43] El medicamento del punto [41] mencionado más arriba para su uso en la prevención o tratamiento de esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

[44] Uso de un compuesto de fórmula (I₀):



en el que

- 20 R¹ representa

un sustituyente,

R² representa

un sustituyente,

R³ representa

- 25 un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,

Anillo A representa

un anillo aromático que puede estar sustituido, y

Anillo B representa

un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido,

- 30 en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes A;

[Grupo de sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo nitro;
- (3) un grupo ciano;
- 5 (4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;
- (5) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (6) un grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido;
- (7) un grupo alquino C_{2-6} que puede estar sustituido;
- (8) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- 10 (9) un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (10) un grupo aralquilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (11) un grupo aril C_{6-14} - alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido;
- (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
- (13) un grupo hidroxilo;
- 15 (14) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (17) un grupo aralquiloxi C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (18) un grupo alquil C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido;
- 20 (19) un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C_{1-10} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C_{1-10} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede estar sustituido;
- (23) un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- 25 (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (26) un grupo mercapto;
- (27) un grupo alquilsulfanilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- 30 (29) un grupo arilsulfanilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- (32) un grupo formilo;
- (33) un grupo alquil C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido;
- 35 (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C_{6-14} que puede estar sustituido;

- (36) un grupo aralquilcarbonilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- (38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- 5 (40) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- (42) un grupo alquilsulfinilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (43) un grupo cicloalquilsulfinilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- 10 (45) un grupo heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- 15 (50) un grupo tiocarbamoilo;
- (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di- alquilamino C_{1-10} que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-cicloalquilamino C_{3-7} que puede estar sustituido,
- 20 grupo mono- o di-arilamino C_{6-14} que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-aralquilamino C_{7-16} que puede estar sustituido,
- grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo aril C_{6-14} -carbonilamino que puede estar sustituido,
- formilamino,
- 25 grupo alquil C_{1-10} -carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C_{3-7} -carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquiloxi C_{3-7} -carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
- 30 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
- grupo alquilsulfonilamino C_{1-10} que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C_{3-7} -sulfonilamino que puede estar sustituido,
- grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo arilsulfonilamino C_{6-14} que puede estar sustituido,
- 35 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido",

- el "grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido",
 el "grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido",
 5 el "grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido",
 el "grupo mono-alquil C_{1-10} -carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo di-alquil C_{1-10} -carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfinilo C_{1-10} que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilcarbonilo C_{1-10} que puede estar sustituido",
 10 el "grupo alquilsulfonilo C_{1-10} que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfinilo C_{1-10} que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C_{1-10} -carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-alquilamino C_{1-10} que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C_{1-10} -carbonilamino que puede estar sustituido",
 15 el "grupo mono-(alquil C_{1-10} -carbonilo)-amino que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilamino que puede estar sustituido", y
 el "grupo alquilsulfonilamino C_{1-10} que puede estar sustituido",
 sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,
- 20 **[Grupo de sustituyentes B]**
 (a) un átomo de halógeno;
 (b) un grupo hidroxilo;
 (c) un grupo nitro;
 (d) un grupo ciano;
- 25 (e) un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
 (f) un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
 (g) un grupo aralquilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
 (h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno que puede estar sustituido;
- 30 (i) un grupo amino que puede estar sustituido;
 (j) un cicloalquilo C_{3-7} ;
 (k) un alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido;
 (l) un formilo;
 (m) un alquil C_{1-10} -carbonilo;
- 35 (n) un cicloalquilo C_{3-7} -carbonilo;
 (o) un aril C_{6-14} -carbonilo;
 (p) un aralquilo C_{7-16} -carbonilo;

- (q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;
- (r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;
- (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;
- (t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;
- 5 (u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;
- (v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;
- (w) un carbamoilo;
- (x) un tiocarbamoilo;
- (y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;
- 10 (z) un di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;
- (aa) un mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y
- (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,
- y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- 15 el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- 20 el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- 25 el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- 30 el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
- 35 el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",

- el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
 el "cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 5 el "arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
 el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo amino que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 10 el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
 el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
 el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
 15 el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",
 20 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y
 el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:

[Grupo de sustituyentes B']

(a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

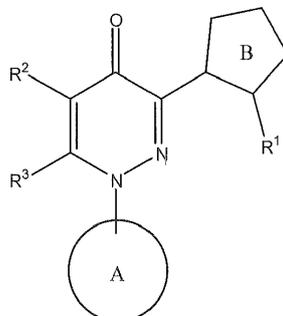
(b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

(c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄-carbamoilo;

o una sal de los mismos,

en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

[45] Un compuesto de fórmula (I₀):



- 5 en el que
- R¹ representa un sustituyente,
- R² representa un sustituyente,
- 10 R³ representa un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,
- Anillo A representa un anillo aromático que puede estar sustituido, y
- 15 Anillo B representa un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido, en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes A;
- 20 **[Grupo de sustituyentes A]**
- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo nitro;
- (3) un grupo ciano;
- (4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;
- 25 (5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (6) un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- (7) un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- (8) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (9) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- 30 (10) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (11) un grupo aril C₆₋₁₄ - alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
- (13) un grupo hidroxil;

- (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (17) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 5 (18) un grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido;
- 10 (23) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (26) un grupo mercapto;
- (27) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 15 (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- (32) un grupo formilo;
- 20 (33) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (36) un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- 25 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (40) un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- (42) un grupo alquilsulfino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 30 (43) un grupo cicloalquilsulfino C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (44) un grupo alquilsulfino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (45) un grupo heterocíclico-sulfino que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- 35 (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo;

- (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,
- 5 grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido,
- grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
- formilamino,
- 10 grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
- 15 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
- grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- 20 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- 25 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido",

el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y

el "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,

5 [Grupo de sustituyentes B]

(a) un átomo de halógeno;

(b) un grupo hidroxilo;

(c) un grupo nitro;

(d) un grupo ciano;

10 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

(f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

(g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;

(h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno que puede estar sustituido;

15 (i) un grupo amino que puede estar sustituido;

(j) un cicloalquilo C₃₋₇;

(k) un alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

(l) un formilo;

(m) un alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

20 (n) un cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo;

(o) un aril C₆₋₁₄-carbonilo;

(p) un aralquil C₇₋₁₆-carbonilo;

(q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;

(r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;

25 (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;

(t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;

(u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;

(v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;

(w) un carbamoilo;

30 (x) un tiocarbamoilo;

(y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

(z) un di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

(aa) un mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

35 (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,

y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,

el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",

el "aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",

- el "cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 5 el "aril C₆₋₁₄-alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 10 el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- 15 el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- 20 el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
- 25 el "cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
- el "grupo amino que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",

el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",

5 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y

el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:

10 [Grupo de sustituyentes B']

(a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

(b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

(c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄-carbamoilo;

o una sal de los mismos,

para su uso en la prevención o tratamiento de esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de PDE y es útil como un fármaco para prevenir o tratar esquizofrenia.

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1. Gráficos que muestran la elevación dependiente de la dosis de los contenidos AMPc (Fig. 1A) y GMPc (Fig. 1B) en el cuerpo estriado de ratón por compuesto comparativo A..

La Fig. 2. Gráficos que muestran la inhibición dependiente de la dosis de hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP) o MK-801 por compuesto comparativo A. El compuesto comparativo A disminuyó la locomoción espontánea (-30-0 min).

40 La Fig. 3. Un gráfico que muestra la reversión de los déficits de PPI inducidos por MK-801 en prepulso 82 dB por compuesto comparativo A.

La Fig. 4. Un gráfico que muestra la inhibición de la hiperlocomoción inducida por MK-801 por compuestos en ratones.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se explicará en mayor detalle más abajo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos de "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, la frase "puede halogenarse" o el término "halógeno" significa que uno o más (por ejemplo, 1 a 3) átomos de halógeno pueden estar presentes como sustituyentes.

5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilo C₁₋₁₀" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el término "(grupo) alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado" significa (grupo) alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y los ejemplos del mismo incluyen trifluorometilo.

10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alqueno C₂₋₆" incluyen vinilo, 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, y 5-hexen-1-ilo.

Los ejemplos de "(grupo) alquino C₂₋₆" incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, y 5-hexin-1-ilo.

15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₆" incluyen ciclopropiletinilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, y 2-antrilo.

20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenilmetilo, 3-bifenilmetilo, y 4-bifenilmetilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilo C₆₋₁₄-alqueno C₂₋₆" incluyen estirilo.

25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico" (y un resto heterocíclico en un sustituyente) es un grupo heterocíclico no aromático, o un grupo heteroarilo (es decir, grupo heterocíclico aromático), y los ejemplos del mismo incluyen grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este "grupo heterocíclico" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

30 Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros" incluyen grupo heterocíclico aromático de 3 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo, piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirazinilo, indolilo, isoindolilo (por ejemplo, 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), benzo[b]furanilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), benzo[c]furanilo (por ejemplo, 1-benzo[c]furanilo, 4-benzo[c]furanilo, 5-benzo[c]furanilo), benzo[b]tienilo (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzo[c]tienilo (por ejemplo, 1-benzo[c]tienilo, 4-benzo[c]tienilo, 5-benzo[c]tienilo), indazolilo (por ejemplo, 1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo), 1, 2-benzoisoxazolilo (por ejemplo, 1, 2-benzoisoxazol-3-ilo, 1, 2-bencisoxazol-4-ilo, 1, 2-bencisoxazol-5-ilo, 1, 2-bencisoxazol-6-ilo, 1, 2-bencisoxazol-7-ilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), 1, 2-benzoisotiazolilo (por ejemplo, 1, 2-bencisotiazol-3-ilo, 1, 2-bencisotiazol-4-ilo, 1,2-bencisotiazol-5-ilo, 1, 2-bencisotiazol-6-ilo, 1,2-bencisotiazol-7-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), cinolinilo (por ejemplo, 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo, 4-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo, 7-ftalazinilo, 8-ftalazinilo), quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinoxalinilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo), pirazolo[1,5-

a]piridilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-1]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo), imidazo[1,2-a]piridilo (por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, imidazo [1,2-a]piridin-8-ilo); y

- 5 grupo heterocíclico n aromático de 3 a 14 miembros saturado o insaturado que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, imidazolinilo (por ejemplo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), aziridinilo (por ejemplo, 1-aziridinilo, 2-aziridinilo), azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo), azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), azocanilo (por ejemplo, 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo), piperazinilo (por ejemplo, 1, 4-piperazin-1-ilo, 1, 4-piperazin-2-ilo), diazepinilo (por ejemplo, 1, 4-diazepin-1-ilo, 1, 4-diazepin-2-ilo, 1, 4-diazepin-5-ilo, 1, 4-diazepin-6-ilo), diazocanilo (por ejemplo, 1, 4-diazocan-1-ilo, 1, 4-diazocan-2-ilo, 1, 4-diazocan-5-ilo, 1, 4-diazocan-6-ilo, 1, 5-diazocan-1-ilo, 1, 5-diazocan-2-ilo, 1, 5-diazocan-3-ilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo (por ejemplo, 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 4-tiomorfolinilo), 2-oxazolidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, y dihidroquinolilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos de los "grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros" incluyen aquellos que tienen 5 a 10 miembros entre el "grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros" mencionado más arriba.

- 20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (y un resto heterocíclico aromático en un sustituyente) incluyen el "grupo heterocíclico aromático de 3 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" como se ejemplificó más arriba como dicho "grupo heterocíclico".

- 25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (y un resto heterocíclico aromático en un sustituyente) incluyen el "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros saturado o insaturado que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" como se ejemplificó más arriba como dicho "grupo heterocíclico".

- 30 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico saturado" (y un resto heterocíclico saturado en un sustituyente) incluyen aquellos saturados entre dicho "grupo heterocíclico no aromático". Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y piperazinilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros" (y un resto heterocíclico saturado en un sustituyente) incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros entre dicho "grupo heterocíclico saturado".

- 35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

- 40 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo y fenetilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquil C₁₋₁₀-carbonilo" incluyen acetilo y propionilo.

- 45 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y butoxicarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) monoalquil C₁₋₁₀-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo y etilcarbamoilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) di-alquil C₁₋₁₀-carbamoilo" incluyen dimetilcarbamoilo y dietilcarbamoilo.

- 50 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoilo y naftilcarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono-di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo" incluyen fenilcarbamoilo y naftilcarbamoilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, se incluyen los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-oxi" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-oxi" incluyen (grupo) heterocíclico-oxi de 5 a 14 miembros que tienen 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico aromático del "(grupo) heterocíclico-oxi" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico aromático" como los ejemplos de dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-oxi aromático" incluyen (grupo) heterocíclico-oxi aromático de 3 a 14 miembros que tienen 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀" incluyen metilsulfoniloxi y etilsulfoniloxi.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀" incluyen halógeno metilsulfoniloxi y halógeno etilsulfoniloxi.

15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, y *terc*-butilsulfanilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfanilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo.

20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilsulfanilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfanilo, 1-naftilsulfanilo y 2-naftilsulfanilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquilsulfanilo C₇₋₁₆" incluyen bencilsulfanilo y fenetilsulfanilo.

25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-sulfanilo" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-sulfanilo" incluyen "(grupo) heterocíclico-sulfanilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquil C₁₋₁₀-carbonilo" incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.

30 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C₃₋₇-carbonilo" incluyen grupo ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen grupo benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen grupo fenilacetilo y 3-fenilpropionilo.

35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-carbonilo" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen (grupo) heterocíclico-carbonilo de 3 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, los ejemplos específicos de los mismos incluyen picolinoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, 1-morfolinilcarbonilo, 4-

40 tiomorfolinilcarbonilo, aziridin-1-ilcarbonilo, aziridin-2-ilcarbonilo, azetidín-1-ilcarbonilo, azetidín-2-ilcarbonilo, pirrolidina-1-ilcarbonilo, pirrolidina-2-ilcarbonilo, pirrolidina-3-ilcarbonilo, piperidina-1-ilcarbonilo, piperidina-2-ilcarbonilo, piperidina-3-ilcarbonilo, azepan-1-ilcarbonilo, azepan-2-ilcarbonilo, azepan-3-ilcarbonilo, azepan-4-ilcarbonilo, azocan-1-ilcarbonilo, azocan-2-ilcarbonilo, azocan-3-ilcarbonilo, azocan-4-ilcarbonilo, 1,4-piperazina-1-ilcarbonilo, 1,4-piperazina-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-1-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-5-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-6-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-1-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-2-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-5-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-6-ilcarbonilo, 1,5-diazocan-1-ilcarbonilo, 1,5-diazocan-2-ilcarbonilo y 1,5-diazocan-3-ilcarbonilo.

50 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) carboxi que puede estar esterificado" incluyen carboxi, alcoxi-carbonilo que puede estar sustituido, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido, sililoxi-carbonilo que puede estar sustituido (por ejemplo, TMS-O-CO-, TES-O-CO-, TBS-O-CO-, TIPS-O-CO-, TBDPS-O-CO-)

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, y *terc*-butoxicarbonilo.

- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen fenoxicarbonilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen benciloxicarbonilo y feniloxicarbonilo.
- 5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.
- 10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo" incluyen (grupo) heterocíclico-sulfonilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- 15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico saturado del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo saturado" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo" incluyen (grupo) heterocíclico-sulfonilo saturado de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- 20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, y ciclohexilsulfonilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.
- 25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Específicamente, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-sulfonilo" incluyen (grupo) heterocíclico-sulfonilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- 30 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquil C₁₋₁₀-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y propilcarbamoilo.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquil C₁₋₁₀-carboniloamino" incluyen acetilamino, propionilamino y pivaloilamino.
- 35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del resto heterocíclico del "(grupo) heterocíclico-amino" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-amino" incluyen 2-piridil-amino.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "heterocíclico-carbonilo" del "(grupo) heterocíclico-carboniloamino" incluyen aquellos similares a dicho "heterocíclico-carbonilo". Los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-carboniloamino" incluyen piridil-carbonilamino.
- 40 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico" del "(grupo) heterocíclico-oxicarbonilamino" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-oxicarbonilamino" incluyen 2-piridil-oxicarbonilamino.
- A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) heterocíclico" del "(grupo) heterocíclico-sulfoniloamino" incluyen aquellos similares a dicho "grupo heterocíclico". Los ejemplos del "(grupo) heterocíclico-sulfoniloamino" incluyen 2-piridil-sulfonilamino.
- 45 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino" incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino y butoxicarbonilamino.
- 50 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquil C₁₋₁₀-sulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono-di-cicloalquilamino C₃₋₇" incluyen ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino" incluyen ciclopropilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino y ciclohexilcarbonilamino.

- 5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino" incluyen ciclopropoxycarbonilamino, ciclopentiloxycarbonilamino y ciclohexiloxycarbonilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C₃₋₇-sulfonilamino" incluyen ciclopropilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino y ciclohexilsulfonilamino.

- 10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono-di-arilamino C₆₋₁₄" incluyen fenilamino y difenilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono-di-aralquilamino C₇₋₁₆" incluyen bencilamino.

- 15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aril C₆₋₁₄-carbonilamino" incluyen benzoilamino y naftoilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino" incluyen fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino y 1-naftilsulfonilamino.

Los símbolos en la fórmula mencionada más arriba (Fórmula (I_o) y Fórmula (I)) se explicarán más abajo.

- 20 En la fórmula mencionada más arriba, R¹ representa un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A que se describe más abajo.

[Grupo de sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógenos;
- (2) un grupo nitro;
- (3) un grupo ciano;
- 25 (4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;
- (5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (6) un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- (7) un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido (por ejemplo, un grupo cicloalquil C₃₋₇ -alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- 30 (8) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (9) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (10) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (11) un grupo aril C₆₋₁₄ - alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
- 35 (13) un grupo hidroxilo;
- (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (17) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 40 (18) un grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;

- (20) un grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (23) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- 5 (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido (por ejemplo, grupo heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido)
- (25) un (grupo) alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (por ejemplo, (grupo) halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido);
- (26) un grupo mercapto;
- 10 (27) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- 15 (32) un grupo formilo;
- (33) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (36) un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 20 (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (40) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- 25 (42) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (43) un grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (45) un grupo heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- 30 (47) un grupo sulfamoilo;
- (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo:
- 35 (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido [por ejemplo, grupo alquil-carbamoilo que puede estar sustituido]
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,

- grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
 grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido,
 grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
 grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
- 5 formilamino,
 grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido (por ejemplo, grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido),
 grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- 10 grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
 grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- 15 grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
 grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido]
- Entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
 el " grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
 el " grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- 20 el " grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquínilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
 el " grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- 25 el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
 el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
 el " grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- 30 el " grupo alquilsulfínilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el " grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido"
- 35 el " grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y
 el " grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B. El número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 y aún más preferentemente 1.

[Grupo de sustituyentes B]

- 5 El grupo de sustituyentes B consiste en
- (a) un átomo de halógeno;
- (b) un grupo hidroxilo;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo ciano;
- 10 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido (el "grupo arilo C₆₋₁₄" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo);
- 15 (f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido (el "grupos ariloxi C₆₋₁₄" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquil C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo);
- 20 (g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido (el "grupo aralquiloxi C₇₋₁₆" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo);
- 25 (h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno (por ejemplo, furilo, piridilo, tienilo, pirrolidino, 1-piperidinilo, 4-piperidilo, piperazinilo, 1-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, 3,4-dihidroisoquinolina-2-il) que puede estar sustituido (el "grupo mono- o di-heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo);
- 30 (i) un grupo amino que puede estar sustituido [por ejemplo, grupo amino que puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico-alquilo (El grupo alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, heterocíclico y grupo heterocíclico-alquilo puede estar sustituido con átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado (no los sustituyentes alquilo y alquenilo), mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, cicloalquilsulfinito C₃₋₇, alquilsulfinito C₁₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo). "Heterocíclico" y "heterocíclico" en "heterocíclico-alquilo" son iguales que el "grupo heterocíclico" mencionado más arriba];
- 35 (j) un cicloalquilo C₃₋₇;
- 40 (k) un alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (el "alcoxi C₁₋₁₀" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfinito C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo);

- (1) un formilo;
- (m) un alquil C₁₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, acetil);
- (n) un cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo;
- (o) un aril C₆₋₁₄-carbonilo;
- 5 (p) un aralquil C₇₋₁₆-carbonilo;
- (q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;
- (r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;
- (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;
- (t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;
- 10 (u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;
- (v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;
- (w) un carbamoilo;
- (x) un tiocarbamoilo;
- (y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo);
- 15 (z) un di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo);
- (aa) un mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo); y
- (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo).
- 20 Entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- 25 el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- 30 el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- 35 el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
 el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
 el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
 5 el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
 el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
 10 el "cicloalquilsulfino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 el "arilsulfino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "heterocíclico-sulfino que puede estar sustituido",
 el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo amino que puede estar sustituido",
 15 el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
 el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
 el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
 20 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",
 25 el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido, y
 el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
 30 sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B'. El número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes y aún más preferentemente 1 sustituyente.

[Grupo de sustituyentes B']

El grupo de sustituyentes B' consiste en

- 35 (a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- 40 (b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇,

alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

- 5 (c) alquinilo C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxí, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo.
- 10 Entre ellos, R¹ es, por ejemplo, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido, o
- 15 un grupo heterocíclico que puede estar sustituido. Entre ellos, específicamente, R¹ es, por ejemplo, preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- 20 más preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y aún más preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno. En otro aspecto de la presente invención, como R¹, en particular, por ejemplo, Un grupo aromático de 5 o 6 miembros (preferentemente grupo fenilo, grupo piridilo) que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- 25 un átomo de halógeno (preferentemente, un átomo de cloro, un átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo hidroxí, un grupo alquilo C₁₋₁₀ (preferentemente, grupo metilo, grupo isobutilo) que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ (preferentemente grupo metoxi) que puede estar sustituido,
- 30 un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo amino que puede estar sustituido son preferentes.
- 35 El número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes y aún más preferentemente 1 sustituyente. En particular, por ejemplo, arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido y heteroarilo que puede estar sustituido son deseables como R¹.
- 40 R¹ es, por ejemplo, preferentemente un grupo fenilo que está sustituido por uno o más (preferentemente, 1 a 5) sustituyentes seleccionados de
- (a) grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo), y
- (b) átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor), grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo), grupo alcoxi C₁₋₁₀ (por ejemplo, metoxi).

En la fórmula mencionada más arriba, R^2 representa un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

Entre ellos, R^2 es, por ejemplo, preferentemente

- 5 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,
- más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-10} , y un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y
- aún más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-10} .

En otro aspecto de la presente invención, como R^2 , en particular, por ejemplo,

- 10 (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, y grupo alcoxi C_{1-10} ,
- 15 (v) un grupo amino que puede estar mono- o di-sustituido con grupo alquilo C_{1-10} , o
- (vi) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de grupo ciano, grupo amino, grupo alcoxi C_{1-10} , grupo hidroxilo, átomos de halógeno y grupo cicloalquilo C_{3-7}
- es preferible, y, por ejemplo,
- (i) un átomo de hidrógeno,
- 20 (ii) un grupo hidroxilo,
- (iii) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo), o
- (iv) un grupo alcoxi C_{1-10} (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometoxi) que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo cicloalquilo C_{3-7}
- es más preferible.

25 En la fórmula mencionada más arriba, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

Entre ellos, R^3 es, por ejemplo, preferentemente

- un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- 30 un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, o
- un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido.
- Entre ellos, específicamente, R^3 es, por ejemplo,
- preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C_{1-10} , y
- 35 aún más preferentemente un átomo de hidrógeno.
- En otro aspecto de la presente invención, como R^3 , en particular, por ejemplo,
- (i) átomo de hidrógeno,
- (ii) átomos de halógeno,
- (iii) grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, y grupo alcoxi C_{1-10} ,
- 40 (iv) grupo amino que puede estar mono- o di-sustituido con grupo alquilo C_{1-10} , o

(vi) grupo alcoxi C₁₋₁₀, y por ejemplo,

es preferible, y, por ejemplo,

un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo)

es más preferible.

5 En la fórmula mencionada más arriba, Anillo A representa un anillo aromático que puede estar sustituido.

El "anillo aromático" del "anillo aromático que puede estar sustituido" es preferentemente un anillo aromático de 5 a 16 miembros, más preferentemente un anillo aromático de 5 a 6 miembros, y aún más preferentemente un anillo aromático de 6 miembros.

10 El "anillo aromático" del "anillo aromático que puede estar sustituido" representado por el anillo A, por ejemplo, incluye (i) un hidrocarburo cíclico aromático, (ii) un anillo heterocíclico aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Dicho "(i) hidrocarburo cíclico aromático, por ejemplo, incluye hidrocarburos cíclicos aromáticos C₆₋₁₄ tal como benceno, naftaleno, antraceno, fenantreno, acenaftileno (preferentemente hidrocarburos cíclicos aromáticos C₆₋₁₂, particularmente es preferible benceno).

15 Dicho "(ii) anillo heterocíclico aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, por ejemplo, incluye anillos heterocíclicos del tipo monocíclico aromáticos de 5 o 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, 1, 3-oxazol, isoxazol, 1, 3-tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1, 2, 3-oxadiazol, 1, 2, 4-oxadiazol, 1, 3, 4-oxadiazol, furazan, 1, 2, 3-tiadiazol, 1, 2, 4-tiadiazol, 1, 3, 4-tiadiazol, 1, 2, 3-triazol, 1, 2, 4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1, 2, 3-triazina, 1, 3, 5-triazina, 1, 2, 4-triazina, 1, 2, 3, 4-tetrazina, 1, 2, 3, 5-tetrazina, 1, 2, 4, 5-tetrazina; y

25 anillos heterocíclicos condensados aromáticos de 8 a 16 miembros (preferentemente 8 a 12 miembros) (preferentemente anillos heterocíclicos formados por condensación de 1 a 2 dichos anillos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros (preferentemente 1 anillo) con 1 a 2 anillos de benceno (preferentemente 1 anillo), o anillos heterocíclicos formados por condensación de 2 a 3 dichos idénticos anillos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros o diferentes anillos heterocíclicos) tal como benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, 1H-benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina, purina, pteridina, carbazol, α-carbolina, β-carbolina, γ-carbolina, acridina, fenoxazina, phenotiazina, phenazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, indolizina, pirrolopiridina, pirrolo[1,2-b]piridazina,

30 1H-pirrolo[2, 3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a] piridina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina).

Cuando el "(ii) anillo heterocíclico aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre contiene nitrógeno, el anillo heterocíclico aromático puede formar un N-óxido.

35 Entre ellos, es preferente benceno, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, N-óxido de piridina, 1, 2, 3-triazina, 1, 3, 5-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3,4-tetrazina, 1,2,3,5-tetrazina, 1,2,4,5-tetrazina, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, 1, 2, 3-oxadiazol, 1, 2, 3-tiadiazol, naftaleno, quinolina, quinazolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, indol, 1H-indazol, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 1H-pirrolopiridina, 1H-imidazopiridina, 1H-imidazopirazina, triazina, isoquinolina, benzotiadiazol, bencisoxazol, bencisotiazol, indazol, purina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, cinolina, pteridina o similar, especialmente es preferente, por ejemplo, benceno o piridina, y es mucho más preferente benceno.

Los sustituyentes del "anillo aromático que puede estar sustituido" según lo representado por el anillo A, por ejemplo, incluyen los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

En particular, los ejemplos preferentes de los sustituyentes del "anillo aromático que puede estar sustituido" incluyen

45 (1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

50 (5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,
 (7) un grupo ciano,
 (8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,
 (9) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 5 (10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,
 (11) un grupo tetrahidropirano que puede estar sustituido,
 (12) un grupo dihidropirano que puede estar sustituido,
 (13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,
 10 (15) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 (16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

15 Tal como es evidente para una persona con experiencia común en la técnica, el "grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos del "grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido" está incluido en el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que puede estar sustituido".

El número de sustituyentes preferentemente varía de 1 a 5.

El número de los sustituyentes del "grupo heterocíclico que puede estar sustituido" es uno o más, preferentemente en el intervalo de 1 a 5, más preferentemente en el intervalo de 1 a 3, aún más preferentemente uno o dos.

20 Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los sustituyentes en el Anillo A pueden combinarse para formar un anillo que puede estar sustituido. El "anillo" del "anillo que puede estar sustituido" incluyen un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o dos átomos de oxígeno como heteroátomos.

El "anillo" puede estar sustituido por uno o más (preferentemente, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.

25 En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferentes de los sustituyentes del "anillo aromático que puede estar sustituido" representado por el Anillo A incluyen

un átomo de halógeno (preferentemente átomo de halógeno)

un grupo ciano,

un grupo hidroxilo,

30 un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (preferentemente grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno [por ejemplo, grupo trifluorometilo]),

un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (preferentemente grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno [por ejemplo, grupo metoxi, grupo difluorometoxi]),

un grupo carbamoilo

35 un grupo heterocíclico-oxi (preferentemente grupo heterocíclico-oxi de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre [por ejemplo, grupo bencimidazolilo]),

un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

40 un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (preferentemente grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ [por ejemplo, grupo metilsulfonilo]),

un grupo sulfonilo heterocíclico (preferentemente grupo sulfonilo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre [por ejemplo, grupo morfolinilsulfonilo]),

un grupo amino que puede estar sustituido,

un grupo cicloalquilo C_{3-7} (preferentemente cicloalquilo C_{3-7} [por ejemplo, ciclohexilo]) y grupo heterocíclico saturado (preferentemente de 5 a 6 miembros grupo heterocíclico saturado que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre [por ejemplo, grupo morfolinilo y grupo piperidilo]).

Anillo A es, por ejemplo, preferentemente

- 5 un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido,
 - (3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,
 - (4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,
- 10 (5) un grupo halógeno alquilsulfonilo C_{1-10} ,
- (6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{2-6} , y
 - (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido.
- 15

Anillo A es, por ejemplo, más preferentemente

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- 20 (3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,
 - (5) un grupo halógeno alquilsulfonilo C_{1-10} ,
 - (6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{2-6} , y
 - (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno.
- 25

Anillo A es, por ejemplo, aún más preferentemente

un anillo de benceno que está sustituido con

- 30 (1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C_{1-10} , y
- (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno.
- 35 Aquí, como "un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos", por ejemplo, es preferente un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

En otro aspecto de la presente invención, como anillo A, en particular, por ejemplo,

- 40 es preferente un grupo aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo, grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, grupo carbamoilo, grupo alquilsulfanilo C_{1-10} que puede estar sustituido, grupo alquilsulfino C_{1-10} que puede estar sustituido, grupo alquilsulfonilo C_{1-10} que puede estar sustituido, grupo sulfonilo heterocíclico, grupo amino que puede estar sustituido, grupo cicloalquilo C_{3-7} , y grupo heterocíclico saturado, y
- 45

aún más específicamente, es preferente un grupo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo, piridilo) que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor),
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (d) un grupo cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (e) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, difluorometoxi, metoxi),
- 10 (f) un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, morfolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo),
- (g) un grupo alquil C_{1-10} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (h) un grupo sulfonilo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, morfolinilsulfonilo), y
- 15 (i) un grupo carbamoilo.

En la fórmula mencionada más arriba, el anillo B representa a "anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que puede estar sustituido" (también referido como un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido).

- Los ejemplos del "anillo heterocíclico de 5 miembros que puede estar sustituido" representado por el anillo B incluyen anillos heterocíclicos aromáticos de 5 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos (preferentemente 1 a 2 átomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre tal como pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, triazol (por ejemplo, 1,2 3-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2 3-oxadiazol), y tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol). Entre ellos, son preferentes pirazol, triazol, y tetrazol, y es mucho más preferente pirazol.

- 20 Como los sustituyentes del "heterocíclico aromático de 5 miembros representado por el anillo B, por ejemplo, pueden incluirse los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

Los ejemplos preferentes de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido y un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido, los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , y un grupo arilo C_{6-14} , os ejemplos además preferentes de los mismos incluyen un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo).

- 30 También preferentemente, el anillo B no tiene dicho sustituyente. En otras palabras, el anillo B tiene solamente los sustituyentes que se muestran en la fórmula general de (I₀).

El anillo B es preferentemente un anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sustituido por un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, pirazol, triazol, tetrazol).

- 35 Como Anillo B, es preferente un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, es más preferente un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, es especialmente preferente un anillo de pirazol.

- 40 En otro aspecto de la presente invención, el anillo B es preferentemente un anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirazol, triazol, tetrazol), que puede estar sustituido por un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo)

Aún más preferentemente, los ejemplos de los sustituyentes, restos y anillos como se explica en la presente especificación se utilizan en combinación.

- 45 Por ejemplo, los siguientes compuestos, es decir, compuestos (I₀-A), (I₀-B), (I₀-C), (I₀-D), (I₀-E), (I₀-F), y (I₀-G) son preferentes como un compuesto (I₀).

[Compuesto (I₀-A)]

El compuesto (I₀) que se describe más arriba, en el que

R¹ representa

- 5 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R² representa

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R³ representa

- 10 un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

- 15 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

(5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

- 20 (7) un grupo ciano,

(8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,

(9) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,

(11) un grupo tetrahidropirano que puede estar sustituido,

- 25 (12) un grupo dihidropirano que puede estar sustituido,

(13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,

(15) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

(16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

- 30 Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

- 35 **[Compuesto (I₀-B)]**

El compuesto (I₀-A) que se describe más arriba, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
- 5 (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,
 (6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y
- (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- 10 en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

[Compuesto (I₀-C)]

El compuesto (I₀) que se describe más arriba, en el que

R¹ representa

- 15 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

- 20 R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
 25 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
 (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,
 (6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y

- 30 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

Anillo B representa

- 35 un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

[Compuesto (I₀-D)]

El compuesto que se describe más arriba (I₀), en el que

R¹ representa

- 40 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

R³ representa

un átomo de hidrógeno,

5 Anillo A representa

un anillo de benceno que está sustituido con

(1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y

(2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

10

Anillo B representa

un anillo de pirazol.

15

Aquí, como "un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos", por ejemplo, es preferente un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidínilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidínilo.

[Compuesto (I₀-E)]

El compuesto (I₀) que se describe más arriba, en el que

20 R¹ representa

un grupo aromático que cae dentro del alcance de las definiciones de sustituyentes del grupo de sustituyentes A como se describe más arriba, y que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo aromático que está sustituido con

25 (a) un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, y

(2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno que puede estar sustituido, y

(b) uno o más sustituyentes adicionales,

30 en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

Aquí, especialmente preferentemente, los otros sustituyentes son 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo oxo,

(3) un grupo hidroxilo,

35 (4) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(5) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(6) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀,

(7) un grupo morfolin-4-il sulfonilo,

(8) un grupo ciano,

40 (9) un grupo carbamoilo,

- (10) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,
- (11) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilino C₂₋₆,
- (12) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-amino,
- (13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino,
- 5 (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo,
- (15) un grupo fenoxi,
- (16) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
- (17) un grupo bencimidazol-2-iloxi, y
- (18) un grupo bencimidazol-2-il sulfonilo.
- 10 **[Compuesto (I₀-F)]**
- El compuesto (I₀-E) que se describe más arriba, en el que
- R¹ representa
- un grupo fenilo que puede estar sustituido,
- R² representa
- 15 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- R³ representa
- un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- Anillo A representa
- 20 un anillo de benceno que
- está sustituido con un sustituyente seleccionado de
- (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,
- (2) un grupo dihidropirano que puede estar sustituido,
- (3) un grupo tetrahidropirano que puede estar sustituido, y
- 25 (4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,
- y puede estar sustituido por otros sustituyentes, y
- Anillo B representa
- 30 un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de isoxazol, un anillo de 1,3-oxazol, un anillo de furano, o un anillo de tiofeno, cada uno de los que puede estar sustituido.
- Aquí, como "un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos", por ejemplo, es preferente un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piridilo, un grupo piperazinilo, o un grupo tiazolilo,
- 35 en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.
- [Compuesto (I₀-G)]**
- El compuesto(I₀-E), o el compuesto(I₀-F), en el que
- R¹ representa
- 40 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀,

R³ representa

un átomo de hidrógeno,

5 Anillo A representa

un anillo de benceno,

que está sustituido con un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo halógeno alcoxi C₁₋₁₀, un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

10 y que además puede sustituirse con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y

Anillo B representa

un anillo de pirazol.

15 Aquí, como "un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos", por ejemplo, es preferente un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

20 En otro aspecto de la presente invención, los siguientes compuestos, es decir, compuestos (I₀-H) y (I₀-I) son preferentes como un compuesto (I₀).

[Compuesto (I₀-H)]

Compuesto (I₀), en el que

en el que

25 R¹ representa grupo alquilo que puede estar sustituido, grupo alcoxi que puede estar sustituido, grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, o grupo aromático, donde todos caen dentro del alcance de las definiciones de sustituyentes del grupo de sustituyentes A como se describe más arriba que puede estar sustituido,

R² representa un grupo hidroxilo, grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R³ representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

30 Anillo A representa un anillo aromático de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo, grupo alquilo que puede estar sustituido, grupo alcoxi que puede estar sustituido, grupo carbamoilo, grupo alquilsulfanilo que puede estar sustituido, grupo alquilsulfino que puede estar sustituido, grupo sulfonilo heterocíclico, grupo amino que puede estar sustituido, grupo cicloalquilo, y grupo heterocíclico saturado, y

35 Anillo B representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que puede estar sustituido, en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

[Compuesto (I₀-I)]

Compuesto (I₀), en el que

40 Anillo A es un anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo piridilo) que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

(a) átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, yodo)

(b) grupo ciano

(c) grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

(d) grupo cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

(e) grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, difluorometoxi, metoxi),

(f) grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, morfolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo),

(g) grupo alquilo C₁₋₁₀-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo)

5 (h) grupo sulfonilo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, morfolinilsulfonilo),

(i) grupo carbamoilo,

R¹ representa

(a) grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo), o

10 (b) átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor), grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo) grupo alcoxi C₁₋₁₀ (por ejemplo, metoxi),

R² representa

(a) grupo hidroxilo

(b) grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo), o

15 (c) grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometoxi),

R³ representa

hidrógeno, o grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo),

20 el anillo B es preferentemente un anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirazol, triazol, tetrazol), que puede estar sustituido por un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo).

25 Cuando el compuesto (I₀) es una sal, por ejemplo, pueden incluirse sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de sales metálicas, por ejemplo, incluyen sales de metales alcalinos tal como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinos térreos tal como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario; y sales de aluminio. Los ejemplos preferibles de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, ciclohexilamina, N, N'-dibenciletilediamina. Los ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, acético ácido, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico. Entre ellos, son preferentes sales que son farmacológicamente aceptables. Por ejemplo, en el caso en que está presente el grupo funcional ácido en el compuesto, por ejemplo, son preferentes sales inorgánicas que incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio) y sales de metales alcalinos térreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario) y sales de amonio. Por el contrario, en el caso en que está presente el grupo funcional básico en el compuesto, por ejemplo, son preferentes las sales con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o sales con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

35 Si el compuesto (I₀) incluye isómeros tal como tautómeros, isómeros ópticos, isómeros estéricos, isómeros inversos y isómeros rotacionales, uno de los otros isómeros o mezcla también están incluidos en el compuesto de la presente invención. Además, si el compuesto (I₀) tiene un isómero óptico, el isómero óptico separado del racemato está incluido en el compuesto (I₀).

El compuesto (I₀) puede obtenerse en la forma de cristal. Cualquier forma cristalina simple o mezcla cristalina puede incluirse en el Compuesto (I₀).

50 El compuesto de la fórmula (I₀) puede ser una sal de co-cristal o co-cristal farmacéuticamente aceptable. El término "co-cristal" o "sal de co-cristal" como se usa aquí, significa un material cristalino formado por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene características físicas distintivas tal como estructura,

punto de fusión, y calentamientos de fusión, higroscopicidad, solubilidad, y estabilidad. Un co-cristal o sal de co-cristal puede obtenerse de acuerdo con un procedimiento de co-cristalización conocido per se.

El compuesto (I₀) se puede proporcionar como un solvato (por ejemplo, hidrato) o como un no solvato y ambos están incluidos en el compuesto (I₀).

- 5 Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, ²H, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) también se incluyen en el compuesto (I₀).

[Procedimientos de fabricación]

- 10 El compuesto de la presente invención y el compuesto como materiales de partida pueden fabricarse mediante los medios conocidos, por ejemplo, por los procedimientos mostrados en los siguientes esquemas. De aquí en adelante, "temperatura ambiente" indica una temperatura que en general varía de 0 a 35 °C y "baja temperatura" indica una temperatura en general de -78 a 0 °C.

- 15 El Compuesto (I₀) puede obtenerse, por ejemplo, por el procedimiento que se explica a continuación o mediante un procedimiento comparable al mismo. Los procedimientos de fabricación del compuesto (I₀) se explican a continuación mediante la explicación de los procedimientos de fabricación de los compuestos (I-e), (I-f), (I-h), (I-i), y (I-j) incluidos en el compuesto (I₀). Los procedimientos de fabricación de los compuestos (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y (I-g) se proporcionan con fines comparativos.

- 20 Los símbolos utilizados para los compuestos en los esquemas de reacción indican los mismos significados que se mencionaron más arriba. En esta memoria descriptiva, un grupo metilo (CH₃) a veces se abrevia como Me. Los compuestos en los esquemas pueden incluir sales de los mismos en los casos cuando las sales se pueden formar y dichas sales son similares a las sales del compuesto (I₀). Además, el compuesto obtenido en cada proceso puede utilizarse directamente en forma de una mezcla de reacción o como un producto crudo en las siguientes reacciones. Sin embargo, el mismo puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con el procedimiento ordinario. El mismo producto puede purificarse fácilmente por los medios conocidos de aislamiento tal extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización y cromatografía. Alternativamente, si el compuesto en los esquemas está disponible en el mercado, puede utilizarse un producto comercial directamente y, además, pueden utilizarse los que son fabricados por los procedimientos conocidos o mediante un procedimiento comparable. Si el compuesto como materia prima contiene grupo amino, carboxi, hidroxilo o heterocíclico, el grupo puede estar protegido por un grupo protector que es en general utilizado en la química de péptidos. En este caso, si es deseable, el compuesto diana puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector. El grupo protector puede ser introducido o eliminado por los procedimientos conocidos, por ejemplo, basados en los procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición" (por Theodora W. Greene, Peter GM Wuts, publicado en 1999 por Wiley-Interscience Corporation).

Los ejemplos de "X" incluyen aniones de halógeno (por ejemplo, anión de cloro, anión de bromo, anión de yodo), o ion de nitrato, y ion de fosfato.

- 35 En estos procedimientos de fabricación, las conversiones de sustituyentes de cada uno de los sustituyentes de R¹ a R⁹ y cada uno de los sustituyentes en los anillos A y B se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento conocido per se, por ejemplo el procedimiento descrito en "Comprehensive Organic Transformations" (por Richard C. Larock, publicado en 1999 por Wiley-VCH).

- 40 Los siguientes respectivos procesos pueden llevarse un cabo sin un disolvente o las materias primas pueden ser disueltas o suspendidas en un disolvente apropiado antes de la reacción. En este caso, puede utilizarse un tipo de disolvente independientemente o dos o más disolventes se pueden combinar en una proporción adecuada. Los ejemplos específicos de los disolventes que deben utilizarse en los procedimientos fabricación del presente compuesto se proporcionan específicamente de la siguiente manera:

Alcoholes: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol *terc*-butílico, 2-metoxietanol.

- 45 Éteres: éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano.

Hidrocarburos aromáticos: benceno, clorobenceno, tolueno, xileno.

Hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano.

Amidas: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica.

Hidrocarburos halogenados: diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano

- 50 Nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo.

Sulfóxidos: dimetilsulfóxido.

Bases aromáticas orgánicas: piridina, lutidina.

Anhídridos de ácido: anhídrido acético.

Ácidos orgánicos: ácido fórmico, acético ácido, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico.

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico.

- 5 Ésteres: macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de butilo.

Cetonas: acetona, metil etil cetona.

Los ejemplos específicos de bases o desoxidantes que se utilizan en los procedimientos de fabricación para el compuesto de la presente invención se dan de la siguiente manera:

Bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio.

- 10 Sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, carbonato hidrógeno de sodio.

Bases orgánicas: trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol.

- 15 Alcóxidos de metal: metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio.

Hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, hidruro de potasio.

Amidas de metal: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio.

Reactivos orgánicos de litio: metil litio, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio.

- 20 Los ejemplos específicos de ácidos o catalizadores ácidos que se utilizan en los procedimientos de fabricación para el compuesto de la presente invención se proporcionan de la siguiente manera:

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico.

Ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico..

- 25 Ácidos de Lewis: complejo de trifluoroboro éter, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro.

- 30 Al unir "compuestos heterocíclicos", "compuestos de carbamato", "derivados de acetileno", "derivados del ácido bórico", o "compuestos de organoestaño" al Anillo A que tiene un grupo saliente, el producto puede producirse por una reacción de acoplamiento en presencia de una base utilizando catalizador de paladio y catalizador de cobre o uno de ellos. Los "compuestos heterocíclicos" incluyen un compuesto de anillo de imidazol, compuesto de anillo de pirazol, compuesto de anillo de pirrolidina, compuesto de anillo de azetidina, un compuesto de anillo pirrolidona, compuesto de anillo piperidona, los "compuestos de carbamato" incluyen compuesto de anillo de oxazolidona, los "derivados de acetileno" incluyen ciclopropilacetileno, los "derivados de ácido bórico" incluyen ésteres de pinacol de ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il) borónico, los "Compuestos de organoestaño" incluyen 2-(tributilstanil)-1,3-oxazol.

- 35 Como "catalizador de paladio", por ejemplo, puede utilizarse tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tetraquitrifenilfosfinapaladio(0). El catalizador de paladio puede utilizarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a 1 mol y preferentemente de 0,05 a 0,2 moles con respecto a 1 mol del sustrato de reacción. El "catalizador de paladio" puede utilizarse en combinación con ligandos de fosfina. Cuando se utiliza el ligando de fosfina, éste se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a 4 mol y preferentemente de 40 0,05 a 1 mol con respecto a 1 mol del sustrato de reacción. Como "ligando de fosfina", por ejemplo, se ejemplifica un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Como "catalizadores de cobre", por ejemplo, puede utilizarse yoduro cuproso (CuI), y óxido de cobre (Cu₂O). El "catalizador de cobre" puede utilizarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a 1 mol y preferentemente de 0,1 a 0,5 moles con respecto a 1 mol del sustrato de reacción. Además, el "catalizador de cobre" puede utilizarse junto con un ligando tal como N, N'-dimetiletano-1,2-diamina, trans-1,2-diaminociclohexano y salicilaldoxima. Dicho ligando se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a 4 moles y preferentemente de 0,1 a 2 moles con respecto a 1 mol del sustrato de reacción. Como "base", terc-butóxido de sodio o fosfato de potasio puede utilizarse y la cantidad varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del sustrato de reacción. Es ventajoso llevar a cabo la presente reacción en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte en 50 la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero

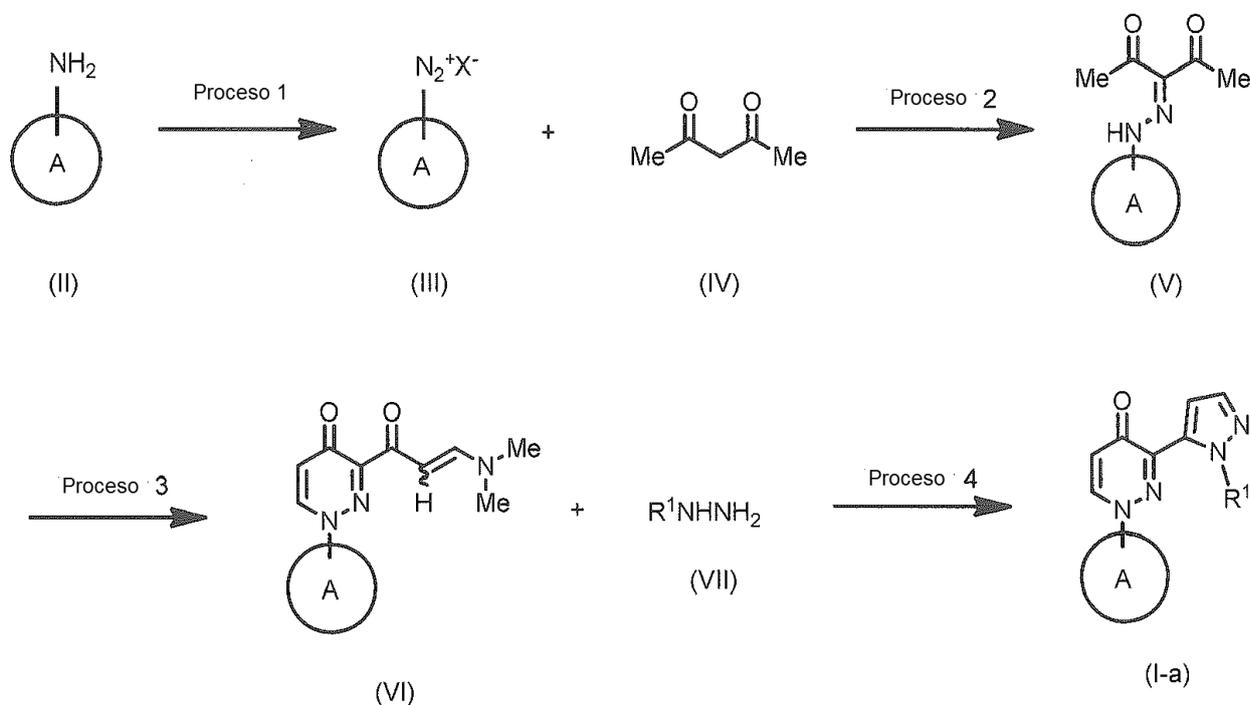
por ejemplo, son deseables éteres, nitrilos. Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente en condiciones de reflujo por calentamiento. El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 48 horas y preferentemente de 1 a 24 horas.

- 5 Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo por los procedimientos descritos en "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (Topics in Current Chemistry)" (Springer) "Experimental Organic Metallic Chemistry for Synthesizing Chemists" (Kodansha) y "Organic Synthesis utilizando Transition Metals" (Kagaku Dojin) o mediante un procedimiento comparable.

- 10 Los compuestos (I-e), (I-f), (I-h), (I-i), y (I-j), cada uno de los que está incluido en el compuesto (I₀) pueden prepararse mediante el procedimiento de fabricación E, procedimiento de fabricación F, procedimiento de fabricación H, procedimiento de fabricación I o procedimiento de fabricación J como se explica más abajo. Los compuestos (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), y (I-g), y procedimientos de fabricación A, B, C, D y G se proporcionan para fines comparativos.

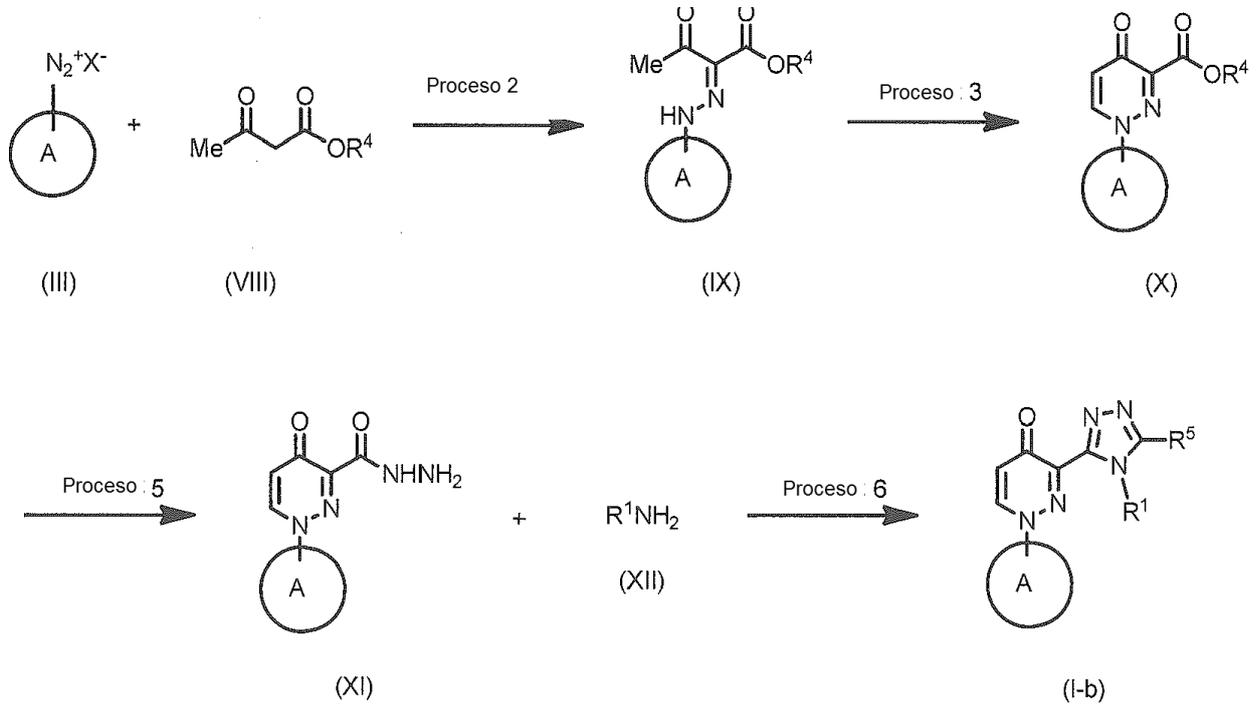
Los símbolos en cada fórmula general en los esquemas de reacción representan los mismos significados como se mencionó más arriba a menos que se indique específicamente lo contrario.

[Procedimiento de fabricación A]

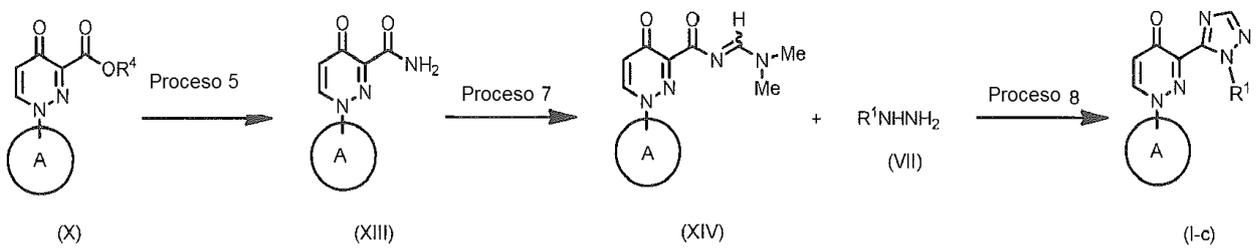


15

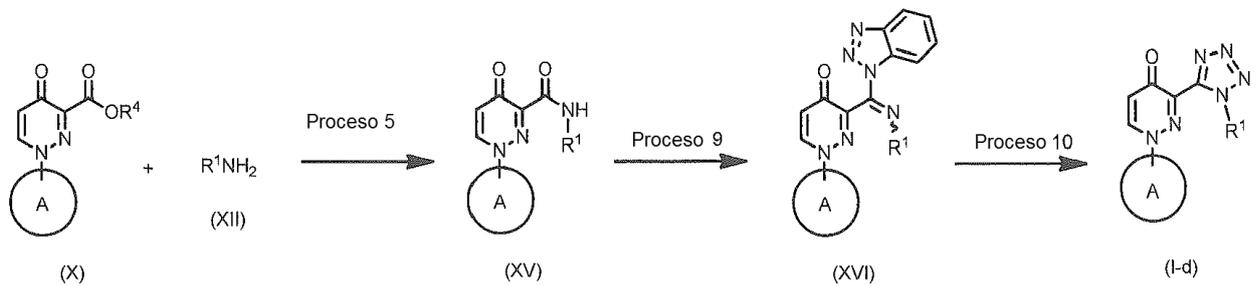
[Procedimiento de fabricación B]



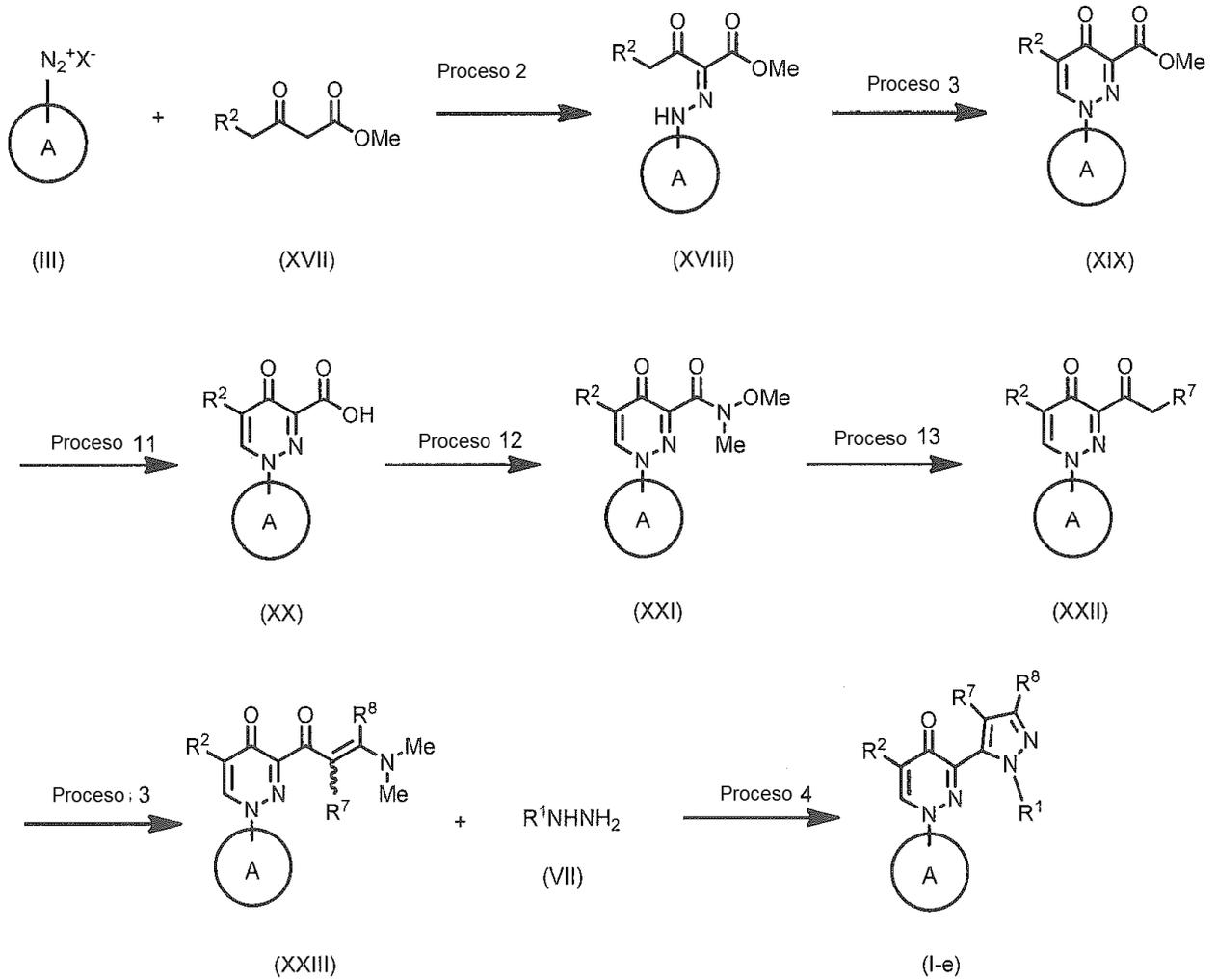
[Procedimiento de fabricación C]



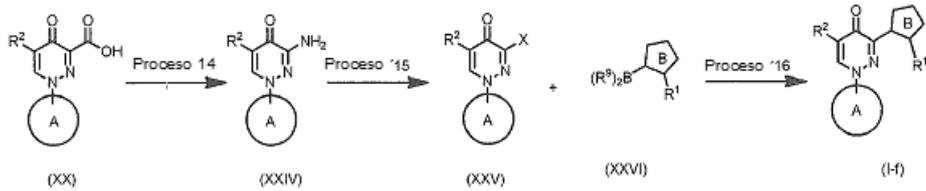
5 [Procedimiento de fabricación D]



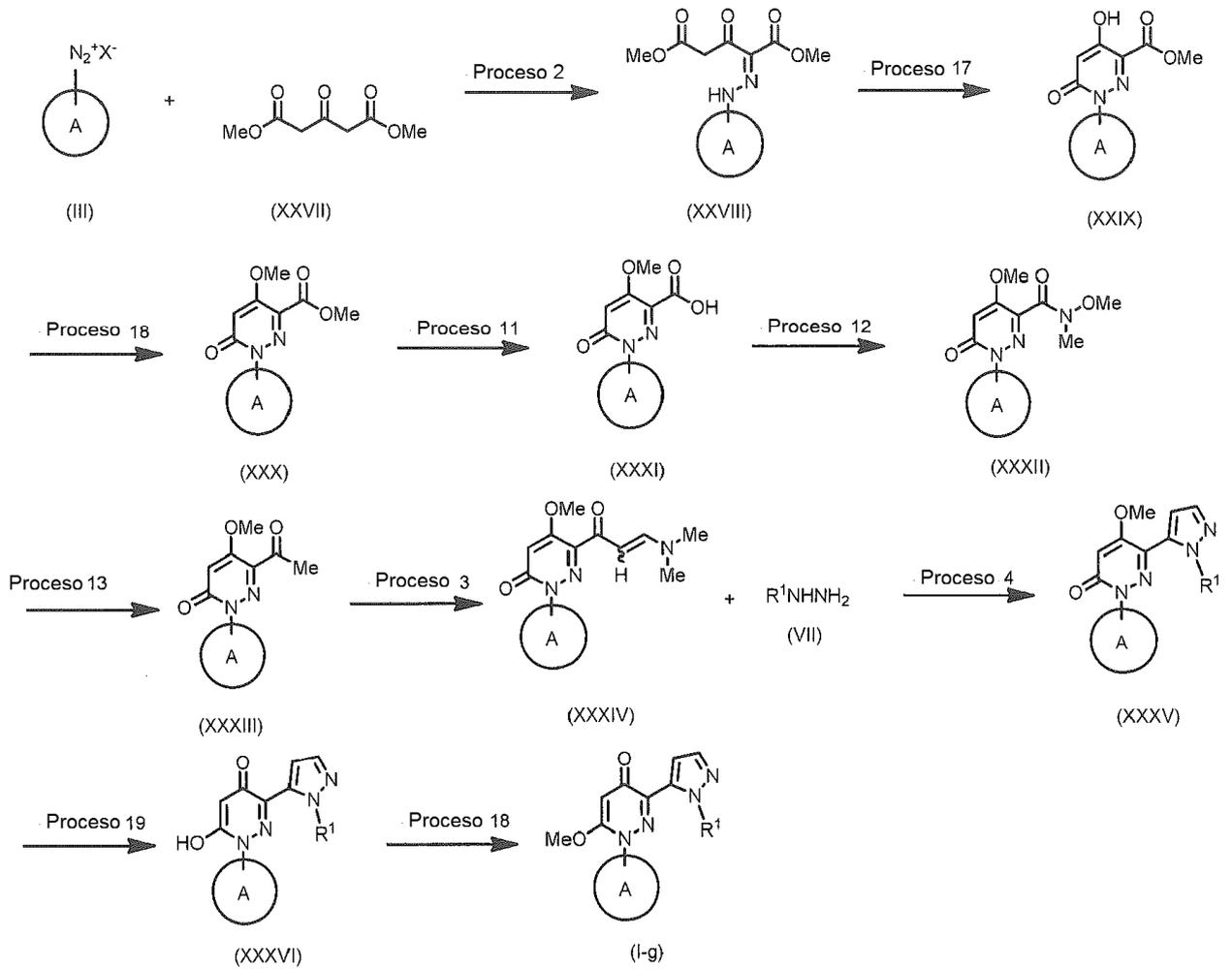
[Procedimiento de fabricación E]



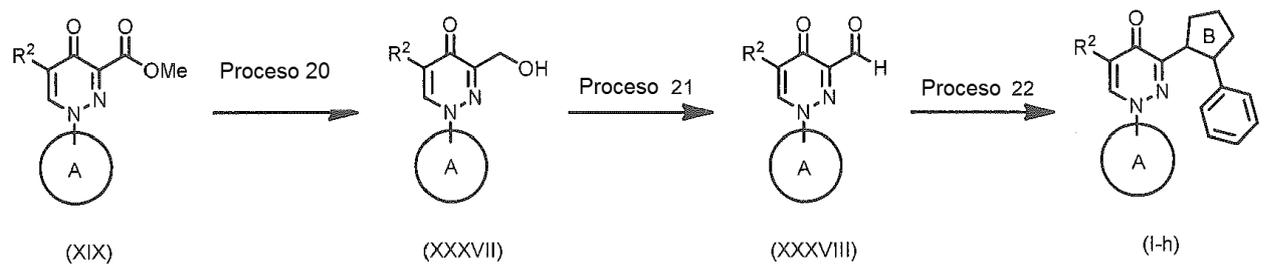
[Procedimiento de fabricación F]



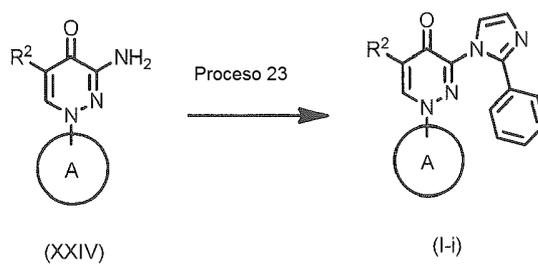
[Procedimiento de fabricación G]

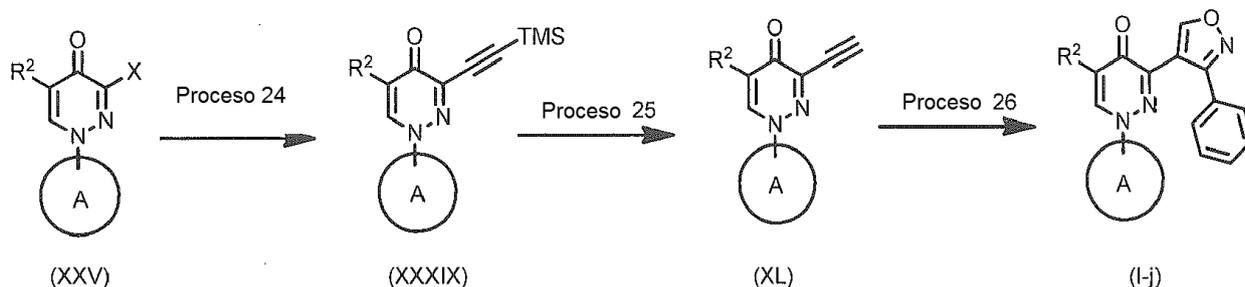


[Procedimiento de fabricación H]



5 [Procedimiento de fabricación I]



[Procedimiento de fabricación J]

El proceso 1 es un procedimiento para producir un compuesto (III) haciendo reaccionar un compuesto (II) con un agente de diazotización. Si es deseable, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido.

- 5 Los ejemplos de un agente de diazotación son los siguientes: nitritos de metales alcalinos tal como nitrito de sodio y nitrito de potasio; alquil ésteres de ácido nitroso C_{2-6} tal como nitrito de t-butilo y nitrito de isoamilo; cloruro de nitrosilo, sulfato de nitrosilo, y monóxido de nitrógeno. Entre ellos, nitrito de sodio es deseable desde el punto de vista que el mismo puede obtenerse fácilmente a un bajo costo. Además, los alquil ésteres de ácido nitroso son deseables desde el punto de vista de que la reactividad es mayor. En este caso, debido a que un nitrito de metal alcalino es un sólido a temperatura ambiente, se disuelve por adelantado en agua antes de su uso.

10 Como "ácido", por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético son aplicables y también se pueden utilizar como una mezcla.

- 15 Desde el punto de vista del aumento de la eficiencia económica y la reactividad, la cantidad de un agente de diazotación varía de 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (II). Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o a una temperatura baja y preferentemente a una temperatura que varía de $-30^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$.

El tiempo de reacción en general varía de 1 minuto a 3 horas y preferentemente de 1 minuto a 1 hora.

Es ventajoso llevar a cabo la presente reacción en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Estos disolventes no son limitados siempre que la reacción avance, pero el agua es preferente.

- 20 El proceso 2 es un procedimiento para producir un compuesto (V), un compuesto (IX), un compuesto (XVIII) o un compuesto (XXVIII) colocando un compuesto (III) junto con un compuesto (IV), un compuesto (VIII), un compuesto (XVII) o un compuesto (XXVII).

- 25 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 2008, 49(14), 2262-2264 o mediante un procedimiento comparable. Si es deseable, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base.

La cantidad de los compuestos (IV), (VIII), (XVII) o (XXVII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (III).

Como "base", por ejemplo, puede utilizarse acetato de sodio.

- 30 La cantidad de la "base" que debe utilizarse en general varía de 1 a 10 equivalentes y preferentemente de 2 a 6 equivalentes con respecto al compuesto (III).

Es ventajoso llevar a cabo la presente reacción en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Estos disolventes no son limitados siempre que la reacción avance, pero es deseable un disolvente mixto de alcoholes y agua.

- 35 Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o a una temperatura baja mientras se enfría en un baño con hielo.

El tiempo de reacción en general varía de 5 segundos a 24 horas y preferentemente varía de 5 segundos a 1 hora.

R^4 es un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, y preferentemente un grupo metilo, o un grupo etilo. En este proceso, R^2 representa un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido o un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

- 40 El proceso 3 es un procedimiento para producir un compuesto (VI), un compuesto (X), un compuesto (XIX), un compuesto (XXIII) o un compuesto (XXXIV) a partir del compuesto (V), el compuesto (IX), el compuesto (XVIII), el

compuesto (XXII) o el compuesto (XXXIII). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de N,N-dimetilformamida dimetilacetil como disolvente.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o mediante un procedimiento comparable.

- 5 Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente a 100°C a 150°C.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas y preferentemente de 1 a 5 horas.

El proceso 4 es un procedimiento para producir un compuesto (I-a), un compuesto (I-e) o un compuesto (XXXV) colocando el compuesto (VII) junto con el compuesto (VI), el compuesto (XXIII) o el compuesto (XXXIV).

- 10 La cantidad del compuesto (VII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de aproximadamente 2 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (VI), el compuesto (XXIII) o el compuesto (XXXIV).

- 15 Es ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es limitado siempre que la reacción avance, pero son deseables los alcoholes, ácidos orgánicos o disolventes mixtos de los mismos.

Es deseable llevar a cabo la reacción en general en un baño con hielo, a temperatura ambiente, o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente a 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción en general varía de 0,1 a 10 horas y preferentemente de 0,5 a 5 horas.

- 20 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o mediante un procedimiento comparable.

En este proceso, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, o un grupo aromático que cae dentro de las definiciones de sustituyentes del grupo de sustituyentes A como se describe más arriba, y que puede estar sustituido, en el que los sustituyentes opcionales son como se describe más arriba.

- 25 El proceso 5 es un procedimiento para producir un compuesto (XI) haciendo reaccionar el compuesto (X) con hidrazina, un procedimiento para producir un compuesto (XIII) haciendo reaccionar el compuesto (X) con amoníaco, o un procedimiento para producir un compuesto (XV) haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto de amina (XII).

- 30 La cantidad de hidrazina, amoníaco y el compuesto de amina (XII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de aproximadamente 2 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (X).

Es ventajoso si la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte en la reacción. El disolvente no es limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, alcoholes o éteres son deseables.

- 35 Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y preferentemente a 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas y preferentemente de 1 a 5 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o mediante un procedimiento comparable.

- 40 Además, es aplicable un procedimiento para calentar en condiciones de microondas o un procedimiento para calentar en presencia de trimetil aluminio como activador.

- 45 La temperatura de reacción en el caso de calentamiento en condiciones de microondas varía en general de 50°C a 150°C y preferentemente de 100°C a 130°C. El tiempo de reacción en general varía de 10 a 60 minutos. y preferentemente de 10 a 20 minutos. Es ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente no es limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables alcoholes o éteres.

- 50 Si la reacción se lleva a cabo en presencia de trimetil aluminio como un activador, se utiliza trimetil aluminio en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de aproximadamente 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (X). Es ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente no es limitado siempre que la reacción avance, pero es deseable cloruro de metileno. Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y

preferentemente a 50°C a 100°C. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 15 horas y preferentemente de 1 a 10 horas.

El proceso 6 es un procedimiento para producir un compuesto (I-b) colocando el compuesto (XI) junto con un compuesto de amina (XII).

- 5 En el caso en que R⁵ es un hidrógeno, el compuesto (XI) se hace reaccionar con N, N-dimetilformamida dimetilacetal o similar, y posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de amina (XII) en una condición ácida sin aislamiento para producir un compuesto (I-b). En oposición, si R⁵ es un grupo metilo, el compuesto (XI) se hace reaccionar con N, N-dimetilacetamida dimetilacetal y la reacción se lleva a cabo con un compuesto de amina (XII) en una condición ácida como se mencionó más arriba para producir un compuesto (I-b).
- 10 La cantidad de N, N-dimetilformamida dimetilacetal o N, N-dimetilacetamida dimetilacetal que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de aproximadamente 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XI).
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y preferentemente a 50°C a 100°C.
- 15 El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 3 horas y preferentemente de 0,5 a 1 hora.
- Es ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente no es limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, nitrilos son deseables.
- La cantidad de un compuesto de amina (XII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XI).
- 20 Como "ácido", por ejemplo, puede utilizarse ácido acético.
- En cuanto a la cantidad de un ácido que debe utilizarse, es deseable utilizar la misma cantidad que el acetonitrilo utilizado como disolvente en la reacción mencionada más arriba.
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y preferentemente a 100°C a 130°C.
- 25 El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 3 horas y preferentemente de 0,5 a 1 hora.
- Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Org. Lett., 2004, 6 (17), 2969-2971 o mediante un procedimiento comparable.
- El proceso 7 es un procedimiento para producir un compuesto (XIV) a partir del compuesto (XIII). El producto puede producirse en presencia de N, N-dimetilformamida dimetilacetal como disolvente.
- 30 Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y preferentemente a 100°C a 150°C.
- El tiempo de reacción en general varía de 0,1 a 5 horas y preferentemente de 0,1 a 1 hora.
- Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 o mediante un procedimiento comparable.
- 35 El proceso 8 es un procedimiento para producir un compuesto (I-c) colocando el compuesto (XIV) junto con un compuesto de hidrazina (VII). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido orgánico.
- La cantidad del compuesto de hidrazina (VII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).
- Como "ácido orgánico", por ejemplo, puede utilizarse ácido acético.
- 40 La cantidad del ácido orgánico que debe utilizarse es similar a la cantidad cuando en general se utiliza como disolvente.
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de calentamiento y preferentemente a 100°C a 130°C.
- El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 3 horas y preferentemente de 0,5 a 1 hora.
- 45 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 o mediante un procedimiento comparable.

EL proceso 9 es un procedimiento para producir un compuesto (XVI) a partir del compuesto (XV). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol y un haluro ácido.

5 Es ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, hidrocarburos halogenados son deseables.

La cantidad de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XV).

Como "haluro de ácido", por ejemplo, puede utilizarse cloruro de tionilo.

10 La cantidad del "haluro de ácido" que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 equivalentes y preferentemente de 1 a 2 equivalentes con respecto al compuesto (XV).

Es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones de reflujo por calentamiento y también es posible llevar a cabo la reacción en un corto tiempo en condiciones de microondas. Si la reacción se lleva a cabo en condiciones de microondas, el tiempo de reacción varía de 0,1 a 1 hora a 80 watts y preferentemente de 0,1 a 0,3 horas.

15 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Synthesis, 2007, 1204-1208 o mediante un procedimiento comparable.

El proceso 10 es un procedimiento para producir un compuesto (I-d) a partir del compuesto (XVI). El producto puede producirse haciendo reaccionar un ácido así como azida sódica en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

20 Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, es deseable utilizar un hidrocarburo halogenado, un disolvente mezclado con agua.

Como "catalizador de transferencia de fase", por ejemplo, puede utilizarse bromuro de tetrabutil amonio.

La cantidad del "catalizador de transferencia de fase" que debe utilizarse varía de aproximadamente 0,1 a 1 equivalente y preferentemente de 0,1 a 0,3 equivalente con respecto al compuesto (XVI).

25 La cantidad de azida sódica que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XVI).

Como "ácido", por ejemplo, pueden utilizarse ácidos orgánicos.

La cantidad del "ácido" que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 equivalentes y preferentemente de 1 a 2 equivalentes con respecto al compuesto (XVI).

30 La temperatura de reacción puede variar de 0°C a 100°C y preferentemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 48 horas y preferentemente de 10 a 24 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Synthesis, 2007, 1204-1208 o mediante un procedimiento comparable.

35 El proceso 11 es un procedimiento para producir un compuesto (XX) o un compuesto (XXXI) a partir del compuesto (XIX) o el compuesto (XXX). La reacción puede llevarse a cabo en una condición ácida o básica. Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, es deseable utilizar alcoholes, un disolvente mezclado con agua y éteres.

Como "ácido", por ejemplo, pueden utilizarse ácidos inorgánicos.

40 Como "base", por ejemplo, pueden utilizarse bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Además, también puede utilizarse hidróxido de litio.

La cantidad del ácido o la base que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIX) o el compuesto (XXX).

45 Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento y preferentemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 48 horas y preferentemente de 3 a 10 horas.

- 5 El proceso 12 es un procedimiento para producir un compuesto (XXI) o un compuesto (XXXII) a partir del compuesto (XX) o el compuesto (XXXI). El producto puede producirse utilizando hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina con un agente de condensación en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Alternativamente, un ácido carboxílico del sustrato se convierte en un haluro de ácido correspondiente que después se hace reaccionar con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina para producir los productos diana.
- Como "agente de condensación", por ejemplo, puede utilizarse hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol.
- 10 Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables nitrilos, éteres y amidas.
- La cantidad del agente de condensación que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XX) o el compuesto (XXXI).
- 15 Una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina preferentemente se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 2 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XX) o el compuesto (XXXI).
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento y preferentemente a temperatura ambiente.
- El tiempo de reacción en general varía de 1 a 48 horas y preferentemente de 5 a 10 horas.
- 20 La reacción con un haluro de ácido se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina utilizando hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina para sintetizar un producto diana.
- Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables éteres, amidas de ésteres.
- 25 La cantidad de la base tal como trietilamina varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 2 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XX) o el compuesto (XXXI).
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general mientras se enfría en un baño con hielo o a temperatura ambiente y preferentemente mediante enfriamiento en un baño con hielo.
- El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 5 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.
- 30 Además, el compuesto (XXI) o el compuesto (XXXII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XIX) o el compuesto (XXX) con trimetil aluminio y hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de una base orgánica. La cantidad de una base orgánica, trimetil aluminio y hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 2 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIX) o el compuesto (XXX). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero
- 35 por ejemplo, son deseables hidrocarburos halogenados. Es deseable llevar a cabo la reacción en general mediante enfriamiento en un baño con hielo o a temperatura ambiente y preferentemente mediante enfriamiento en un baño con hielo. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 24 horas y preferentemente de 1 a 5 horas.
- El proceso 13 es un procedimiento para producir un compuesto (XXII) o un compuesto (XXXIII) a partir del compuesto (XXI) o el compuesto (XXXII). El producto puede producirse utilizando un "agente alquilante" tal como un reactivo de Grignard o un reactivo de litio orgánico.
- 40 Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables los éteres.
- 45 La cantidad del "agente alquilante" varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 2 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXI) o el compuesto (XXXII).
- Es deseable llevar a cabo la reacción en general a -78°C o mientras se enfría en un baño con hielo y preferentemente a -78°C .
- 50 R^7 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido como se describe más arriba, y preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo.
- R^8 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido como se describe más arriba, y preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

El proceso 14 es un procedimiento para producir un compuesto (XXIV) a partir del compuesto (XX). El producto puede producirse utilizando difenilfosforil azida en presencia de una base tal como trietilamina.

5 Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance. Por ejemplo, en el caso en que se utiliza *terc*-butanol como disolvente, se obtiene temporalmente un derivado de carbamato de *terc*-butilo y su hidrólisis se lleva a cabo en una condición ácida para producir un compuesto (XXIV). Además, en el caso en que se utiliza tolueno como disolvente, se hidroliza un isocianato como intermediario con una solución acuosa de hidróxido de sodio para producir un compuesto (XXIV).

10 La cantidad de difenilfosforil azida varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XX).

La cantidad de trietilamina varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XX).

15 Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente en condiciones de reflujo por calentamiento.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 20 horas y preferentemente de 1 a 10 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157 o mediante un procedimiento comparable.

20 El proceso 15 es un procedimiento para producir un compuesto (XXV) a partir del compuesto (XXIV). El producto puede producirse utilizando un nitrito en presencia de una sal de cobre.

Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables las amidas.

25 Como "sal de cobre", puede utilizarse bromuro cúprico (CuBr_2) y su cantidad varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 2 mol con respecto a 1 mol del compuesto (XXIV).

Como "nitrito", puede utilizarse nitrito de isoamilo o nitrito de pentilo y su cantidad varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIV).

Es deseable llevar a cabo la reacción en general en un baño con hielo, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento y preferentemente a una temperatura que varía de 0 a 70°C.

30 El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas y preferentemente de 1 a 5 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en el documento US5059599 o mediante un procedimiento comparable.

El proceso 16 es un procedimiento para producir un compuesto (I-f) a partir del compuesto (XXV) y el compuesto (XXVI). El producto puede producirse utilizando un catalizador de paladio en presencia de una base.

35 La cantidad del compuesto (XXVI) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de aproximadamente 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV).

Como "base", puede utilizarse acetato de potasio o carbonato de potasio y su cantidad varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV).

40 Como "catalizador de paladio", puede utilizarse bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio(II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio y su cantidad varía de aproximadamente 0,01 a 0,5 moles y preferentemente de 0,03 a 0,1 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV).

Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables alcoholes, mezcla de disolvente con agua, hidrocarburos aromáticos, éteres, amidas.

45 Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente en condiciones de reflujo por calentamiento.

El tiempo de reacción en general varía de 5 a 48 horas y preferentemente de 10 a 20 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Org. Lett., 2006, 8, 1787-1789 o mediante un procedimiento comparable.

R⁹ representa un grupo alcoxi que puede estar sustituido o un grupo hidroxilo.

5 El proceso 17 es un procedimiento para producir un compuesto (XXIX) a partir del compuesto (XXVIII) y la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base.

10 Como base, pueden utilizarse sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos de metal o amidas de metal y es deseable carbonato de potasio o metóxido de sodio. La cantidad de la base varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXVIII). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables los éteres o amidas. Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 24 horas y preferentemente de 2 a 4 horas.

15 EL proceso 18 es un procedimiento para producir un compuesto (XXX) o un compuesto (I-g) a partir del compuesto (XXIX) o el compuesto (XXXVI).

La metilación puede llevarse a cabo en la condición utilizando trimetilsilildiazometano o yoduro de metilo en presencia de una base.

20 En el caso en que la reacción se lleva a cabo utilizando trimetilsilildiazometano, se utiliza trimetilsilildiazometano en una cantidad que varía de aproximadamente 10 a 50 moles y preferentemente de 5 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIX) o el compuesto (XXXVI) utilizando un disolvente tal como metanol. Es deseable llevar a cabo la reacción en general mediante enfriamiento en un baño con hielo o en condiciones de temperatura ambiente y preferentemente mediante enfriamiento en un baño con hielo.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 5 horas y preferentemente de 1 a 2 horas.

25 En el caso en que se utiliza yoduro de metilo en presencia de una base, la reacción puede llevarse a cabo utilizando un disolvente de éter en presencia de hidróxido de sodio.

30 Se utiliza yoduro de metilo en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIX) o el compuesto (XXXVI). Además, también se utiliza una base tal como hidróxido de sodio en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIX) o el compuesto (XXXVI). Es deseable llevar a cabo la reacción en general mediante enfriamiento en un baño con hielo o en condiciones de temperatura ambiente y preferentemente mediante enfriamiento en un baño con hielo.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 5 horas y preferentemente de 1 a 2 horas.

El proceso 19 es un procedimiento para producir un compuesto (XXXVI) a partir del compuesto (XXXV) y el producto puede obtenerse utilizando cloruro de trimetilsililo en presencia de yoduro de sodio.

35 La cantidad de yoduro de sodio varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXXV). La cantidad de cloruro de trimetilsililo varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXXV).

40 Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables los nitrilos. Es deseable llevar a cabo la reacción en general a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente en condiciones de reflujo por calentamiento. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 20 horas y preferentemente de 3 a 10 horas.

El proceso 20 es un procedimiento para producir un compuesto (XXXVII) a partir del compuesto (XIX) y el producto puede obtenerse utilizando un reductor apropiado.

45 Como "reductor", hidruro de litio aluminio, puede utilizarse hidruro de diisobutilaluminio. El mismo puede utilizarse en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XIX). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables los éteres. Es deseable llevar a cabo la reacción en general a -78°C o mediante enfriamiento en un baño con hielo y preferentemente a -78°C.

50 El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 5 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) o mediante un procedimiento comparable.

El proceso 21 es un procedimiento para producir un compuesto (XXXVIII) a partir del compuesto (XXXVII) y el producto puede producirse utilizando una oxidación apropiada.

- 5 Como "oxidación", por ejemplo, oxidación de Swern, u oxidación utilizando un oxidante tal como a complejo de piridina trióxido de azufre, puede utilizarse clorocromato de piridinio. Cuando se conduce la oxidación que utiliza el oxidante, se utiliza el oxidante en la cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXXVII). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables dimetilsulfóxido, hidrocarburos halogenados, éteres y ésteres. Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de baja temperatura o a temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

15 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) o en Oxidation in Organic Chemistry (American Chemical Society) mediante un procedimiento comparable.

- 20 EL proceso 22 es un procedimiento para producir un compuesto (I-h) a partir del compuesto (XXXVIII). Utilizando α -tosil bencil isocianuro (Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, página 692 (2004); Vol. 77, página 198 (2000)), puede producirse un compuesto de 1,3-oxazol o un compuesto de 1,3-imidazol. En el caso de producir "compuesto de 1,3-oxazol", la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio. En oposición, en el caso de producir "compuesto de 1,3-imidazol", la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio junto con la presencia de amoníaco acuoso o una amina tal como metilamina.

25 Una base tal como carbonato de potasio, se utiliza amoníaco acuoso o metilamina en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto al compuesto (XXXVIII). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables éteres, nitrilos y amidas. Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de baja temperatura o a temperatura ambiente y preferentemente en condiciones de temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en general varía de 5 a 30 horas y preferentemente de 5 a 15 horas.

- 30 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en New Edition: Heterocyclic Compuestos (Kodansha) o mediante un procedimiento comparable.

El proceso 23 es un procedimiento para producir un compuesto (I-i) a partir del compuesto (XXIV). Siempre que la reacción avance, éste no es particularmente limitado, pero después de reaccionar con una solución acuosa de glioxal en un disolvente alcohólico, en una condición ácida, el compuesto (XXIV) puede hacerse reaccionar con cloruro de amonio y benzaldehído para dar el compuesto (I-i).

- 35 Se utiliza una solución acuosa de glioxal en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIV). Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de baja temperatura o en condiciones de temperatura ambiente y preferentemente en condiciones de temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en general varía de 5 a 30 horas y preferentemente de 10 a 20 horas.

- 40 Se utilizan benzaldehído y cloruro de amonio en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXIV). Un ácido que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables ácido fosfórico. Es deseable llevar a cabo la reacción en general en condiciones de temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente en condiciones de reflujo por calentamiento. El tiempo de reacción en general varía de 5 a 40 horas y preferentemente de 20 a 30 horas.

45 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en New Edition: Heterocyclic Compuestos (Kodansha) o mediante un procedimiento comparable.

- 50 El proceso 24 es un procedimiento para producir un compuesto (XXXIX) a partir del compuesto (XXV). Siempre que la reacción avance, éste no es particularmente limitado, sino que el producto puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XXV) con trimetilsililacetileno en un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de paladio y un catalizador de cobre así como una base. Como catalizador de paladio, por ejemplo, puede utilizarse dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). El catalizador de paladio se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a 1 mol y preferentemente de 0,05 a 0,2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV). Además, el catalizador de paladio se utiliza junto con un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina. El ligando de fosfina se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a 1 mol y preferentemente de 0,05 a 0,2

moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV). Como catalizador de cobre, por ejemplo, puede utilizarse yoduro cuproso (CuI). El catalizador de cobre se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a 1 mol y preferentemente de 0,1 a 0,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV). Se utiliza trimetilsililacetileno en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina y la cantidad de una base que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXV). Es deseable llevar a cabo la reacción en general por calentamiento a una temperatura que varía de 40 a 60°C.

El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 días y preferentemente de 5 a 7 días.

- 10 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 1975, 16, 4467-4470 o mediante un procedimiento comparable.

El proceso 25 es un procedimiento para producir un compuesto (XL) a partir del compuesto (XXXIX). Siempre que la reacción avance, éste no es particularmente limitado, sino que el producto puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XXXIX) con solución acuosa de hidróxido de sodio o un ion de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un alcohol o un éter como disolvente. La cantidad de solución acuosa de hidróxido de sodio o ion de fluoruro varía de aproximadamente 1 a 100 moles o mayor y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXXIX). Es deseable llevar a cabo la reacción en general mediante enfriamiento en un baño con hielo o en condiciones de temperatura ambiente y preferentemente en condiciones de temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 5 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

- 20 El proceso 26 es un procedimiento para producir un compuesto (I-j) a partir del compuesto (XL). Siempre que la reacción avance, éste no es particularmente limitado, sino que el producto puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XL) con cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoilo en un éter como disolvente. Se utiliza cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoilo en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XL). La presente reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina y la cantidad de una base que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XL). Es deseable llevar a cabo la reacción en general mediante enfriamiento en un baño con hielo o en condiciones de temperatura ambiente y preferentemente en condiciones de temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 48 horas y preferentemente de 5 a 20 horas.

- 30 Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en "New Edition: Heterocyclic Compuestos" (Kodansha) o mediante un procedimiento comparable.

El compuesto (I-e) en el que R² es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de bromo) puede producirse mediante el siguiente procedimiento. Inicialmente, el compuesto (V) se hace reaccionar con un reactivo tal como N,N-dimetilformamida dimetil acetal para obtener un compuesto (XXII) en el que R² y R⁷ son átomos de hidrógeno. La cantidad del reactivo tal como N,N-dimetilformamida dimetil acetal es aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (V). Es deseable que esta reacción se lleve a cabo utilizando un disolvente inerte en la reacción (por ejemplo, amidas). Es deseable que la reacción se lleve a cabo a temperatura ambiente o mientras se calienta y preferentemente a una temperatura que varía de 40 a 100°C. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 20 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas. Después, el compuesto (XXII) obtenido se hace reaccionar con una molécula de halógeno (por ejemplo, una molécula de bromo) para introducir un átomo de halógeno en la posición R² del compuesto (XXII). La cantidad de la molécula de halógeno que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXII). Es deseable que esta reacción se lleve a cabo utilizando un disolvente inerte en la reacción (por ejemplo, ácidos orgánicos). Es deseable que la reacción se lleve a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura baja y preferentemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 10 horas, y preferentemente de 1 a 3 horas.

- 50 El compuesto (I-e) en el que R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, un grupo metilo) puede producirse mediante el siguiente procedimiento. Inicialmente, el compuesto (XXII) se hace reaccionar con un reactivo tal como N,N-dimetilacetamida dimetil acetal para obtener un compuesto (XXIII). La cantidad de N,N-dimetilacetamida dimetil acetal que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 30 moles y preferentemente de 5 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXII). Esta reacción preferentemente se lleva a cabo sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. Además, es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones de reflujo por calentamiento, o es posible que sea calentada en condiciones de microondas. La temperatura de reacción al calentar en condiciones de microondas en general varía de 50°C a 150°C y preferentemente a una temperatura que varía de 100°C a 130°C. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 60 minutos y preferentemente de 3 a 20 minutos.

El compuesto (I-e) en el que R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₁₀ que está sustituido por un átomo de flúor (por ejemplo, un grupo trifluorometilo) puede producirse mediante el siguiente procedimiento. Inicialmente, el compuesto (XXII) se hace reaccionar con un éster que tiene un grupo alquilo sustituido con un átomo de flúor (por ejemplo,

trifluoroacetato de etilo) en condiciones básicas. La cantidad del éster que debe utilizarse varía de 1 a 20 moles y preferentemente de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXII). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como metóxido de sodio y la cantidad de la base que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXII). Es deseable que esta reacción se lleve a cabo utilizando un disolvente inerte en la reacción (por ejemplo, ésteres). Es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones frías con hielo o a temperatura ambiente y preferentemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 0,5 a 7 días y preferentemente de 1 a 3 días. Además, el compuesto (I-e) puede producirse colocando el producto de reacción junto con el compuesto (VII). La cantidad del compuesto (VII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de aproximadamente 2 a 5 moles con respecto a 1 mol del material de partida. Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son deseables alcoholes y ácidos orgánicos o disolventes mixtos de los mismos. Es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones frías con hielo o a temperatura ambiente o mientras se calienta y preferentemente a una temperatura que varía de 0°C a 150°C. El tiempo de reacción en general varía de 0,1 a 10 horas y preferentemente de 0,5 a 5 horas. Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o mediante un procedimiento comparable.

El compuesto (I-e) en el que R⁷ es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-e) en el que R⁷ es un átomo de hidrógeno con un reactivo tal como un agente halogenante. Por ejemplo, al introducir un átomo de flúor, puede utilizarse 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2. 2. 2]octano bis(tetrafluoroborato) (de aquí en adelante referido como Selectfluor) como agente de fluoración. La cantidad de Selectfluor que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 30 moles y preferentemente de 5 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (I-e). Esta reacción preferentemente se lleva a cabo utilizando un disolvente inerte en la reacción (por ejemplo, nitrilos). Además, Es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones frías con hielo o a temperatura ambiente y preferentemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 20 días y preferentemente de 5 a 15 días.

El compuesto (I-e) en el que R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, un grupo metilo) puede producirse mediante la siguiente reacción. Inicialmente, el compuesto (XXII) se hace reaccionar con un éster (por ejemplo, formato de metilo) en condiciones básicas. El éster funciona también como disolvente. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como metóxido de sodio, y la cantidad de la base que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 5 moles y preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto (XXII). En general, es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones frías con hielo o a temperatura ambiente y preferentemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción en general varía de 1 a 20 horas y preferentemente de 2 a 10 horas.

El compuesto (I-e) puede producirse colocando además el producto de reacción junto con el compuesto (VII). La cantidad del compuesto (VII) que debe utilizarse varía de aproximadamente 1 a 10 moles y preferentemente de aproximadamente 2 a 5 moles con respecto a 1 mol del material de partida. Es ventajoso llevar a cabo esta reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente inerte en la reacción. El disolvente que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, pero por ejemplo, son preferentes alcoholes y ácidos orgánicos o disolventes mixtos de los mismos. En general, es deseable llevar a cabo la reacción en condiciones frías con hielo o a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo por calentamiento y preferentemente a una temperatura que varía de 0°C a 150°C. El tiempo de reacción en general varía de 0,1 a 10 horas y preferentemente de 0,5 a 5 horas. Este proceso puede llevarse a cabo mediante el procedimiento que se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o mediante un procedimiento comparable.

Si los compuestos de materias primas contienen un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo como sustituyente, en cada reacción en los procedimientos de fabricación de dichos compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), y (Ij), o sales de los mismos, y en cada reacción en la síntesis de los compuestos de las materias primas, un grupo protector que es en general usado en la química de péptidos puede ser introducido en este grupo. Si es preferible, el grupo protector se retira después de la reacción para ser capaz de obtener un compuesto diana.

Como grupo protector para el grupo amino, por ejemplo, formilo y el siguiente grupo que puede estar sustituido respectivamente puede utilizarse: alquilcarbonilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo), fenilcarbonilo, alquil C₁₋₁₀-oxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), feniloxicarbonilo, aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), tritilo, ftaloilo, o N, N-dimetilaminometileno. Los sustituyentes que deben utilizarse pueden incluir halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquil C₁₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo), grupo nitro. El número de sustituyentes varía de 1 a 3.

Como grupo protector para el grupo carboxilo, por ejemplo, el siguiente grupo que puede estar sustituido respectivamente puede utilizarse: alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo), fenilo, tritilo, o sililo. Los sustituyentes que deben utilizarse pueden incluir halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo), grupos nitro. El número de sustituyentes varía de 1 a 3.

- 5 Como grupo protector para el grupo hidroxilo, por ejemplo, el siguiente grupo que puede estar sustituido respectivamente puede utilizarse: alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo), fenilo, aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), formilo, alquil C₁₋₁₀-carboxilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo), feniloxycarbonilo, benzoilo, aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), piranilo, furanilo, o sililo. Los sustituyentes que deben utilizarse pueden incluir halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo), fenilo, aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), grupo nitro. El número de sustituyentes varía de 1 a 4.
- 10 Además, como un procedimiento de eliminación del grupo protector, puede utilizarse el procedimiento conocido o un procedimiento comparable. Por ejemplo, puede utilizarse un procedimiento de tratamiento con ácidos, bases, reducción, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio.
- 15 En cada reacción en los procedimientos de fabricación de dichos compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), y (Ij), o sus sales, y en cada reacción en la síntesis de los compuestos de las materias primas, los solventes que son en general conocidos pueden utilizarse durante la reacción.
- 15 Por ejemplo, pueden utilizarse los siguientes disolventes en general conocidos:
- éteres tal como tetrahidrofurano, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano;
- ésteres tal como acetato de etilo, acetato de butilo;
- hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno;
- compuestos heterocíclicos aromáticos tal como piridina, lutidina;
- 20 amidas tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona;
- compuestos halogenados tal como cloroformo, cloruro de metileno;
- alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, 2,2-dimetiletanol;
- compuestos hidrocarburos alifáticos tal como hexano, heptano, éter de petróleo;
- ácidos carboxílicos tal como ácido fórmico, ácido acético; y agua.
- 25 Además, los disolventes utilizados en la reacción pueden utilizarse como un solo disolvente o como mezcla de disolventes de dos clases a 6 clases.
- Además, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de aminas tal como trietilamina, N, N-diisopropilamina, piridina, N-metilmorfina o bases tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético.
- 30 Los compuestos obtenidos por los procedimientos mencionados anteriormente: (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), y (Ij) se pueden aislar o purificar por medios de separación ordinaria tal como recristalización, destilación, cromatografía. Si los compuestos de la presente invención: (Ie), (If), (Ih), (Ii), y (Ij), o los compuestos comparativos de (Ia), (Ib), (Ic), (Id), y (Ig), se obtienen en una forma libre, los mismos se pueden convertir en sus sales mediante procedimientos conocidos o mediante un procedimiento comparable (por ejemplo, neutralización), o a la inversa, si
- 35 se obtienen en forma de sal, pueden convertirse en una forma libre u otras sales mediante procedimientos conocidos o un procedimiento comparable. Si los compuestos obtenidos son racematos, pueden separarse en una forma d y forma l por medios de separación óptica ordinarios.
- Los compuestos de material de partida de los compuestos (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), y (I-j) o sales de los mismos no están particularmente limitados siempre que no haya ninguna interferencia con la reacción.
- 40 Los ejemplos de tales sales son los mismos que las sales de los compuestos (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), y (I-j).
- En cualquiera de los procesos o procedimiento de fabricación anteriormente mencionados, si se desea, un compuesto (I_o) se puede sintetizar aplicando además una o combinación de reacciones conocidas tal como
- 45 reacciones de protección/desprotección, reacciones de acilación, reacciones de alquilación, reacciones de hidrogenación, reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de extensión de cadena de carbono, reacciones de intercambio de sustituyentes.
- Si los productos diana se obtienen en la forma libre por las reacciones antes mencionadas, se pueden convertir en las sales correspondientes por los procedimientos ordinarios, o si son obtenidos en forma de sal, se pueden convertir a la forma libre u otras sales por procedimientos ordinarios. El compuesto (I_o) obtenido puede ser aislado
- 50 de la mezcla de reacción y purificarse por medios conocidos tal como transferencia de fase, concentración, extracción con disolvente, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía.

Si el compuesto (I_o) está presente como un isómero configuracional, diastereómero, o confórmero, si se desea, se pueden aislar, respectivamente, mediante los medios de purificación y aislamiento antes mencionados. Si el Compuesto (I_o) está presente como un racemato, se puede separar a una forma d y forma l por medios de separación ópticos ordinarios.

- 5 El compuesto (I_o) puede utilizarse en la forma de un profármaco. Un profármaco del compuesto (I_o) es un compuesto que se convierte en un compuesto (I_o) por reacciones utilizando enzimas o ácido gástrico en condiciones fisiológicas in vivo. A saber, el mismo incluye un compuesto que se convierte en un compuesto (I_o) por oxidación enzimática, reducción e hidrólisis o un compuesto que se convierte en un compuesto (I_o) por hidrólisis utilizando ácido gástrico.

- 10 Los profármacos del Compuesto (I_o) incluyen compuestos en el que un grupo amino en el compuesto (I_o) se somete a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo el grupo amino en el compuesto (I_o) se somete a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, metoxicarbonilación con (5-metil -2-oxo-1, 3-dioxolen-4-il), tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación); el grupo hidroxilo en el compuesto (I_o) se somete a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo el grupo hidroxilo en el compuesto (I_o) se somete a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación); el grupo carboxilo en el Compuesto (I_o) se somete a esterificación o amidación (por ejemplo el grupo carboxilo en el compuesto (I_o) se somete a esterificación etílica, esterificación fenílica, esterificación carboximetílica, esterificación dimetilaminometílica, esterificación pivaloiloximetílica, esterificación etoxicarboniloxietílica, esterificación ftalidílica, esterificación (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metílica, esterificación ciclohexiloxi-carboniletílica o metilamidación). Estos compuestos pueden producirse a partir del Compuesto (I_o) por los métodos conocidos. Los profármacos del compuesto (I_o) se pueden convertir en el compuesto (I_o) en las condiciones fisiológicas como se describe en "Development of Drugs" Volumen 7 Diseño Molecular publicado en 1990 por Hirokawa Shoten, página 163-198.

- 25 El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de PDE10A y es útil para las siguientes enfermedades y síntomas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, caballos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, especialmente en seres humanos):

trastorno psicótico (por ejemplo, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido);

psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, obesidad, inhalantes, opioides, o fenciclidina;

desorden delirante;

- 30 trastorno de ansiedad;

trastorno del movimiento;

desorden de ánimo;

trastorno depresivo mayor

- 35 un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia;

episodio depresivo del mayor del tipo suave, moderado o grave;

episodio afectivo mixto o maníaco;

episodio afectivo hipomaníaco;

episodio depresivo con características atípicas;

- 40 episodio depresivo con características melancólicas;

episodio depresivo con características catatónicas;

episodio afectivo con inicio después del parto;

depresión posterior al accidente cerebrovascular;

trastorno distímico;

- 45 trastorno depresivo menor;

autismo

adicción a fármacos

- trastorno neurodegenerativo
- neurodegeneración asociada a trauma cerebral;
- neurodegeneración asociada a apoplejía;
- neurodegeneración asociada a infarto cerebral;
- 5 neurodegeneración inducida por hipoglucemia;
- neurodegeneración asociada a ataque epiléptico;
- neurodegeneración asociada a intoxicación por neurotoxinas;
- atrofia de múltiples sistemas
- enfermedad de Alzheimer;
- 10 demencia;
- demencia por infartos múltiples;
- demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos;
- demencia asociada a tumores intracraneales o trauma cerebral;
- demencia asociada a enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson;
- 15 demencia relacionada con el SIDA;
- demencia frontotemporal;
- delirio;
- trastorno amnésico;
- trastorno de estrés postraumático;
- 20 retraso mental
- trastorno de aprendizaje (por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas, trastorno de expresión escrita);
- trastorno de hiperactividad y déficit de atención;
- deterioro cognitivo relacionado con la edad;
- 25 trastorno disfórico premenstrual;
- trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia;
- trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II;
- trastorno ciclotímico;
- enfermedad de Parkinson;
- 30 enfermedad de Huntington;
- paranoide;
- esquizofrenia (por ejemplo, esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual);;
- trastorno esquizofreniforme;
- 35 trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o tipo depresivo;
- trastorno de personalidad de tipo paranoide;
- trastorno de personalidad de tipo esquizoide;

obesidad

síndrome metabólico;

diabetes no dependiente de insulina (NIDDM);

Intolerancia a la glucosa;

- 5 En particular, el compuesto de la presente invención es útil para prevenir o tratar esquizofrenia.

Debido a que el compuesto de la presente invención demuestra una excelente estabilidad metabólica, se espera efectos terapéuticos superiores en las enfermedades mencionadas anteriormente, incluso en una dosis baja.

10 El compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura, tal como es, o en una forma de dosificación que se fabrica de acuerdo con un método conocido per se para la fabricación de formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, métodos descritos en la Farmacopea Japonesa) tal como comprimidos (incluido comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido desintegrable por vía oral, y bucal), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (inclusive cápsula blanda, y microcápsula), pastillas, jarabes, formas de dosificación líquidas, emulsiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación rápida, preparación de liberación sostenida, microcápsulas de liberación sostenida), aerosoles, películas (por ejemplo, película oralmente desintegrable, película adhesiva para aplicación a la mucosa de cavidad-oral), inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, absorbente percutáneo, pomada, loción, parches, supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), pélets, preparaciones transnasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), gotas para los ojos, en una vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación oftálmica, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal, directamente a la lesión).

15 Aquí, como vehículo farmacéutico aceptable, se utilizan sustancias de soporte orgánicas o inorgánicas comunes como materias primas de formulación. Los vehículos se añaden como vehículos, lubricantes, aglutinantes y disgregantes en la formulaciones sólidas; y como agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tampones y agentes calmantes en las formulaciones líquidas. Si lo desea, pueden utilizarse aditivos de formulación tal como antisépticos antioxidantes, colorantes, edulcorantes.

25 Los ejemplos favorables de los vehículos son los siguientes: lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, α -almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético y aluminato metasilícico de magnesio.

30 Los ejemplos favorables de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos favorables de ligantes son los siguientes: α -almidón, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona.

35 Los ejemplos favorables de disgregantes son los siguientes: lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, almidón de carboximetil sódico, anhídrido silícico ligero y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

40 Los ejemplos favorables de disolventes son los siguientes: agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Linger, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y aceite de oliva.

Los ejemplos favorables de agentes solubilizantes son los siguientes: polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

45 Los ejemplos favorables de agentes de suspensión son los siguientes: tensioactivos tal como trietanolamina de estearilo, lauril sulfato de sodio, ácido propiónico de laurilamino, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, y monoestearato de glicerina; polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilcelulosa; polisorbatos, aceite de ricino endurecido con polioxietileno.

50 Los ejemplos favorables de agentes de isotonzación incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos favorables de tampones incluyen soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Los ejemplos favorables de agentes suavizantes incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos favorables de antisépticos incluyen ésteres de ácido para-aminobenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido sórbico y ácido deshidroacético.

Los ejemplos favorables de antioxidantes incluyen sulfitos y ascorbatos.

5 Los ejemplos favorables de colorantes incluyen colorantes comestibles de alquitrán solubles en agua solubles (por ejemplo, colorantes comestibles tal como Rojo de alimento No. 2 y No. 3, Amarillo de alimento No. 4 y No. 5, Azul de alimento No. 1 y 2); A tintes ligo insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los colorantes de alquitrán comestibles solubles en agua antes mencionados), colorantes naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

Los ejemplos favorables de edulcorantes incluyen sacarina sódica, glicirrizato dipotásico, aspartamo y estevia.

10 Las composiciones médicas de la presente invención se pueden fabricar por métodos comunes en el ámbito de la tecnología de formulación, por ejemplo, métodos enumerados en la farmacopea japonesa. Los procedimientos de fabricación específicos para formulaciones se describen en detalle a continuación.

15 El contenido del compuesto de la presente invención en las composiciones médicas de la presente invención varía en base a las formas de dosificación, las dosificaciones del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el contenido aproximadamente varía de 0,01 a 100 % en peso y preferentemente de 0,1 a 95 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición.

20 La dosificación del compuesto de la presente invención depende de los objetivos de inyección, vías de administración, enfermedades diana, síntomas. Por ejemplo, en el caso de la administración oral en pacientes con esquizofrenia (adultos, peso corporal de aproximadamente 60 kg), en general una dosis simple varía de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal, y esta dosificación preferentemente se administra una vez por día o varias veces por día (por ejemplo, 3 veces).

25 Los compuestos pueden administrarse como único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos tal como otros agentes utilizados en el tratamiento de psicosis, especialmente esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos $\alpha 7$, agonistas parciales nicotínicos $\alpha 7$, moduladores alostéricos positivos nicotínicos $\alpha 7$, inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE4, inhibidores de la PDE5, otros inhibidores de PDE, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m2 y m1, moduladores de receptores de adenosina, ampquinas, inhibidores del transportador de glicina 1, moduladores de NMDA-R, 30 moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, inhibidores de recaptación triples, moduladores de cannabinoides, inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, y galantamina). En tales combinaciones, cada principio activo puede administrarse ya sea de acuerdo con su intervalo de dosificación habitual o una dosis por 35 debajo de su intervalo de dosificación habitual, y pueden administrarse ya sea simultánea o secuencialmente.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros fármacos adecuados para esquizofrenia tal como Haldol, Clozarilo, Zyprexa, Risperdal, Abilify, Geodon, Invega, y Seroquel; fármaco para trastorno bipolar, incluyendo, pero no limitado a, litio, Zyprexa, Abilify, y Depakote; 40 fármaco para enfermedad de Parkinson, incluyendo, pero no limitado a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmir, Kemadrin, Artane, y Cogentin; agentes utilizados en el tratamiento de depresión mayor, incluyendo, pero no limitado a, Elavilo, Tofranilo, Norpramin, Pamelor, Paxilo, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Lexapro, Remeron, Effexor, Cymbalta; agentes utilizados en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, incluyendo, pero no limitados a, Reminilo, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Nutropin, Eldepryl, estrógeno y Clioquinol; agentes utilizados en el 45 tratamiento de demencia, incluyendo, pero no limitado a, Mellarilo, Haldol, Risperdal, Cognex, Aricept, y Exelon; agentes utilizados en el tratamiento de epilepsia, incluyendo, pero no limitados a, Dilantin, Luminal, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfoton y Felbatol; agentes utilizados en el tratamiento de esclerosis múltiple, incluyendo, pero no limitado a, Detrol, Ditropan XL, OxiContin, Betaseron, Avonex, Azathioprine, Trexall y Copaxone; agentes utilizados en el tratamiento de enfermedad de Huntington, incluyendo, pero no limitado a, Elavilo, Tofranilo, Norpramin, Pamelor, Paxilo, Prozac, Zoloft, Nitoman, Haldol, Thorazina, Mellarilo, Dogmatilo, 50 Seroquel, Clozarilo, y Risperdal; agentes útiles en el tratamiento de diabetes, incluyendo, pero no limitado a, ligandos PPAR (por ejemplo agonistas, antagonistas, tal como Rosiglitazone, Troglitazone y Pioglitazone), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, tal como Gliburida, Glimpirida, Clopropamida, Tolbutamida, y Glipizida, y tal como secretagogos distintos de sulfonilo), inhibidores de la α -glucosidasa (tal como Acarbose, Miglitol, y Voglibose), sensibilizadores de la insulina (tal como agonistas de PPAR- γ , por ejemplo, las glitazonas, biguanidas, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DPP-IV, e inhibidores 11beta-HSD), compuestos reductores de la producción de glucosa hepática (tal como antagonistas de glucagón y metformina, por ejemplo Glucofago y Glucofago XR), insulina y derivados de insulina (ambas formas de larga y corta acción y formulaciones de insulina); fármacos antiobesidad, incluyendo, pero no limitado a, β -3 agonistas, agonistas CB-1, inhibidores del

neuropéptido Y5, factor neurotrófico ciliar y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, Sibutramina), e inhibidores de lipasa (por ejemplo, Orlistat).

La forma de administración de los fármacos concomitantes con el compuesto de la presente invención no es particularmente limitada y es aceptable siempre que el compuesto de la presente invención se combine con fármacos concomitantes en el momento de la administración. Los ejemplos de tales formas de administración son los siguientes:

(1) Administración de una formulación simultánea obtenida de fórmula simple del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante,

(2) Administración simultánea a través de la misma vía de administración para los dos tipos de fórmulas obtenidas por formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante,

(3) Administraciones en diferentes momentos a través de la misma vía de administración por dos tipos de fórmulas obtenidas por formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante,

(4) Administración simultánea por diferentes vías de administración para dos tipos de fórmulas obtenidas por formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante,

(5) Las administraciones en diferentes momentos a través de diferentes vías de administración de dos tipos de fórmulas obtenidas por formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante. (Por ejemplo la administración en el orden de la composición de la presente invención un fármaco concomitante, o la administración en el orden inverso). Estas formas de administración se resumen a continuación y se abrevian como un agente concomitante de la presente invención.

Al administrar el agente concomitante de la presente invención, un fármaco concomitante y el compuesto de la presente invención pueden administrarse al mismo tiempo, pero el compuesto de la presente invención puede administrarse después de que se administra un fármaco concomitante o después de que se administra el compuesto de la presente invención, puede administrarse un fármaco concomitante. Al administrar en diferentes momentos, la diferencia de tiempo depende de los principios activos que deben administrarse, formas farmacológicas y procedimientos de administración. Por ejemplo, cuando un fármaco concomitante se administra primero, el compuesto de la presente invención puede administrarse dentro de 1 min. a 3 días, preferentemente dentro de 10 min. a 1 día y más preferentemente dentro de 15 minutos a 1 hora después de que se administra el fármaco concomitante. Sin embargo, si el compuesto de la presente invención se administra primero, un fármaco concomitante puede administrarse dentro de 1 min. a 1 día, preferentemente dentro de 10 min. a 6 horas y más preferentemente dentro de 15 minutos a 1 hora después de que se administra el compuesto de la presente invención.

Si no hay problemas con los efectos secundarios de los fármacos concomitantes, las dosis se pueden ajustar. Una dosis diaria como un fármaco concomitante depende de las dosificaciones, sujetos de administración, vías de administración, enfermedades diana, síntomas. Por ejemplo, en el caso de la administración oral en pacientes con esquizofrenia (adultos, peso corporal de aproximadamente 60 kg), una dosis diaria normal varía de aproximadamente 0,1 a 20 mg / kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal. Es preferible que esta dosificación se administre una vez al día a varias veces al día (por ejemplo, 3 veces).

Si el compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con un fármaco concomitante, las respectivas dosis pueden reducirse dentro de un intervalo seguro con la consideración de los efectos opuestos de los medicamentos respectivos.

El agente concomitante de la presente invención exhibe baja toxicidad. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el procedimiento conocido para preparar una composición médica tal como comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos con película) , agentes en polvo, agentes granulares, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, soluciones de inyección, supositorios, agentes de liberación sostenida. Estas composiciones pueden administrarse de forma segura por vía oral o no oral (por ejemplo, incluyendo las vías locales, rectales y venosas).

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para la fabricación del agente concomitante de la presente invención pueden ser los mismos que los utilizados en la composición médica de la presente invención como se mencionó más arriba.

Una relación de mezclado entre el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente en base a los sujetos de administración, vías de administración y enfermedades .

Los fármacos concomitantes mencionados anteriormente pueden combinarse en una proporción adecuada, si se combinan dos o más fármacos.

5 Una dosificación del fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente en base a las dosificaciones clínicamente utilizadas. Además, una relación de mezclado entre el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente en base a los sujetos de administración, vías de administración, enfermedades diana, síntomas, combinaciones. Por ejemplo, si el sujeto de administración es el ser humano, un fármaco concomitante puede utilizarse en una cantidad que varía de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

10 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma farmacéutica de las formulaciones. En general, el mismo está presente en un intervalo de aproximadamente 0,01 a 99,9 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso con respecto a la fórmula completa.

15 El contenido de un fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma farmacéutica de las formulaciones. En general el mismo está presente en un intervalo de aproximadamente 0,01 a 99,9 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso con respecto a la fórmula completa.

El contenido de un aditivo tal como vehículos en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma farmacéutica de las formulaciones. En general el mismo está presente en un intervalo de aproximadamente 1 a 99,99 % en peso y preferentemente de aproximadamente 10 a 90 % en peso con respecto a la fórmula completa.

20 Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan de manera independiente, se pueden aplicar los mismos contenidos.

Ya que las dosificaciones pueden fluctuar en diversas condiciones como se mencionó más arriba, puede ser suficiente una dosis menor que la dosis mencionada anteriormente o puede ser necesario administrar en una dosis superior al intervalo.

25 Ejemplos

La presente invención se explicará en detalle a continuación con referencia a los ejemplos de referencia, formas de realización, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales. Dado que estos son simplemente ejemplos, la presente invención no se limitará a estos ejemplos y la presente invención puede ser modificada en el intervalo no desviándose del alcance de la presente invención.

30 En los siguientes ejemplos de referencia y realizaciones, "temperatura ambiente" indica en general aproximadamente 10 °C a 35 °C. En cuanto a %, % en términos de rendimientos indica % mol/mol, % en términos de disolvente utilizado para la cromatografía indica % en volumen, y % en otros casos indica % en peso. En el espectro de RMN de protones, los protones OH y NH que no pueden ser identificados debido a bandas anchas no se registran en los datos. Se utilizó Kieselgel 60 de Merck & Co., Inc. en gel de cromatografía de Sílice y Chromatorex NH por Fuji Silysia Chemical Ltd. fue utilizado en cromatografía en gel de sílice básico.

Las abreviaturas usadas en otras secciones del texto implican los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

dd: doblete de dobletes

40 dt: doblete de tripletes

t: triplete

tt: triplete de tripletes

td: triplete de dobletes

q: cuarteto

45 septet: septeto

m: multiplete

br: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hertz

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: deuterio-dimetil sulfóxido

¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protones

5 HPLC: cromatografía líquida de alto desempeño

THF: tetrahidrofurano

DMF: N, N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

NMP: N-metilpirrolidona

10 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

WSC: hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida

HATU: hexafluorofosfato 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DMTMM: cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio *n*-hidratado

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno

15 LC-MS: espectroscopía de masas/cromatografía líquida

ESI: ionización por electrospray

CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

dba: dibencilidenoacetona

DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio

20 DME: 1,2-dimetoxietano

DPPA: difenilfosforil azida

HMPA: triamida hexametilfosfórica

selectfluor: 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato)

TEA: trietilamina

25 TFA: ácido trifluoroacético

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Rt: tiempo de retención

30 Todos los reactivos y disolventes eran de calidad comercial y se utilizaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 (malla230-400). Los compuestos y / o intermedios se purificaron por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC preparativa) utilizando un sistema de purificación de alta producción Gilson .

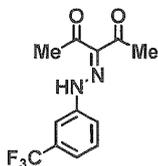
35 Las columnas eran YMC CombiPrep Pro C18 de fase inversa, S-5 µm, 19 x 50 mm. Se utilizó un gradiente de elución (velocidad de flujo de 20 ml/min), comenzando típicamente con 5% de acetonitrilo / 95% de agua y avanzando a 100% de acetonitrilo en un periodo de 7 minutos. Todos los disolventes contenían 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA).

40 El análisis de espectrometría de masas se realizó de acuerdo con los procedimientos de cromatografía líquida / espectroscopia de masa (LCMS). El procedimiento empleó un Sistema LC-MS Waters (Agilent HP 1100 HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZMD para el instrumento LCMS, un CAPCELL PAK C18, UG120, S-3 µm, 1,5 x35 mm para la columna de cromatografía, y un sistema de disolvente que era un gradiente de 5-95% de acetonitrilo en agua con 0,04% de TFA durante un periodo de 3,60 minutos (velocidad de flujo de 0,5 ml / min rango de peso

molecular 200-800; cono de tensión de 20 V; temperatura de columna 40 ° C). Todas las masas se informaron como las de los iones parentales protonados.

Ejemplo de referencia 1

3-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona

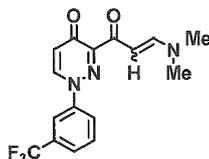


5 3-(trifluorometil)anilina (34,6 g, 215 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y agua (64 ml). A la mezcla resultante se añadió en gotas a 0 °C una solución de nitrito de sodio (16,6 g, 240 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. A la solución de sal de diazonio resultante se añadió en gotas una solución de pentano-2,4-diona (22,0 g, 220 mmol) y acetato de sodio (52,5 g, 640 mmol en etanol (225 ml) y agua (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente con un agitador mecánico. El precipitado naranja se filtró y se lavó con agua (150 ml x 3), etanol acuoso al 50 por ciento (100 ml x 2), y n-hexano (100 ml), y después se secó al vacío a 50 °C durante 5 horas proporcionando 52,7 g (90%) de 3-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona como un sólido naranja.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 14,68 (s, 1H). LC-MS (MH⁺) 273,10.

Ejemplo de referencia 2

3-[[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona

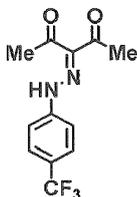


20 Una mezcla de 3-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (4,3 g, 15,8 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (40 ml) se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar rendimiento cuantitativo de 3-[[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un aceite negro, que se utilizó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (MH⁺) 338,16.

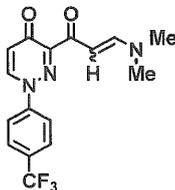
Ejemplo de referencia 3

25 3-[[4-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona

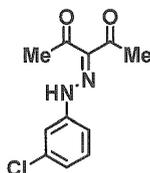


30 A una solución de 4-(trifluorometil)anilina (1090 mg, 6,80 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (563 mg, 8,16 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1670 mg, 20,40 mmol) y acetilacetona (748 mg, 7,48 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[[4-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (580 mg, 31%).

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 14,59 (s, 1H).

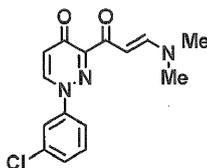
Ejemplo de referencia 4**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 3-[4-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (580 mg, 2,13 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

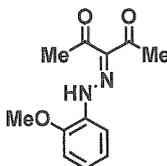
Ejemplo de referencia 5**3-[(3-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

10 A una solución de 3-cloroanilina (1000 mg, 7,87 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (652 mg, 9,45 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1936 mg, 23,61 mmol) y acetilacetona (866 mg, 8,66 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(3-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (450 mg, 24%).

LCMS: m/z = 239 [35Cl, M⁺+H].

Ejemplo de referencia 6**1-(3-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona**

20 3-[(3-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (450 mg, 1,89 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-(3-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 7**3-[(2-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

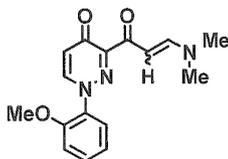
30 A una solución de 2-metoxianilina (1000 mg, 8,13 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (673 mg, 9,76 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2000 mg, 24,39 mmol) y acetilacetona (1057 mg, 10,57 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(2-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1500 mg, 79%).

LCMS: m/z = 235 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 8

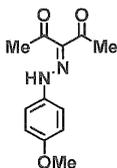
5 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona



3-[(2-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,14 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 9

3-[(4-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona

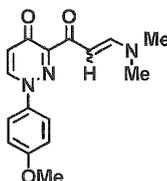


A una solución de 4-metoxianilina (1000 mg, 8,13 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (673 mg, 9,76 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2000 mg, 24,39 mmol) y acetilacetona (1057 mg, 10,57 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (950 mg, 50%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 14,99 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 10

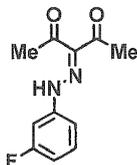
3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona



3-[(4-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,14 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 11

30 3-[(3-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona

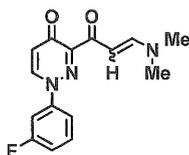


- 5 A una solución de 3-fluoroanilina (1000 mg, 9,00 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (746 mg, 10,80 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2220 mg, 27,00 mmol) y acetilacetona (990 mg, 9,90 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(3-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (650 mg, 33%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,90 (dt, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 14,61 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 12

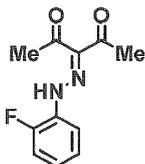
- 10 **3 - [3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona**



- 15 3-[(3-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (650 mg, 2,93 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 13

3-[(2-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona

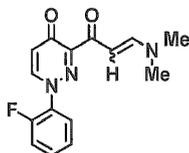


- 20 A una solución de 2-fluoroanilina (1000 mg, 9,00 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrócloruro, nitrito de sodio (746 mg, 10,80 mmol) en 4 ml de agua se añadió en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2220 mg, 27,00 mmol) y acetilacetona (990 mg, 9,90 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(2-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1280 mg, 64%).

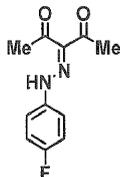
- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,14-7,24 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 14,71 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 14

3 - [3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona

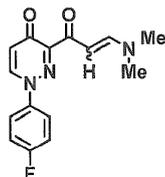


- 30 3-[(2-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (600 mg, 2,70 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

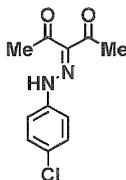
Ejemplo de referencia 15**3-[(4-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 A una solución de 4-fluoroanilina (1000 mg, 9,00 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (746 mg, 10,80 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2220 mg, 27,00 mmol) y acetilacetona (990 mg, 9,90 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1200 mg, 60%).

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 14,85 (s, 1H).

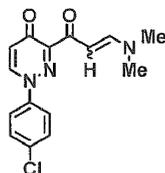
Ejemplo de referencia 16**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-fluorofenil)piridazin-4(H)-ona**

15 3-[(4-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (650 mg, 2,93 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 17**3-[(4-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

20 A una solución de 4-cloroanilina (1000 mg, 7,87 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (652 mg, 9,45 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1936 mg, 23,61 mmol) y acetilacetona (1023 mg, 10,23 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1680 mg, 90%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,33-7,39 (m, 4H), 14,70 (s, 1H).

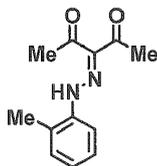
Ejemplo de referencia 18**1-(4-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona**

30

3-[(4-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (600 mg, 2,52 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-(4-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo de referencia 19

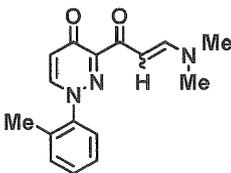
3-[(2-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona



10 A una solución de 2-metilaniлина (1000 mg, 9,34 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (774 mg, 11,21 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2299 mg, 28,04 mmol) y acetilacetona (1215 mg, 12,15 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(2-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1000 mg, 49%). LCMS: m/z = 219 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 20

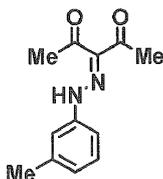
15 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona



20 3-[(2-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1000 mg, 4,59 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 21

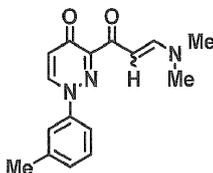
3-[(3-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona



25 A una solución de 3-metilaniлина (1000 mg, 9,34 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (774 mg, 11,21 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2299 mg, 28,04 mmol) y acetilacetona (1215 mg, 12,15 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(3-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, rendimiento 24%). LCMS: m/z = 219 [M⁺+H].

30 Ejemplo de referencia 22

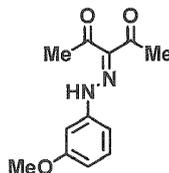
3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona



3-[(3-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,29 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo de referencia 23

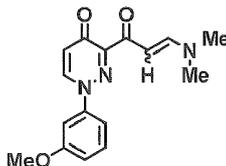
3-[(3-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona



10 A una solución de 3-metoxianilina (1000 mg, 8,13 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (673 mg, 9,76 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2000 mg, 24,39 mmol) y acetilacetona (1057 mg, 10,57 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(3-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (840 mg, 44%). LCMS: m/z = 235 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 24

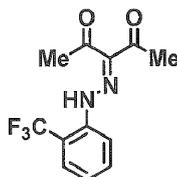
15 3 - [3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona



20 3-[(3-metoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,14 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

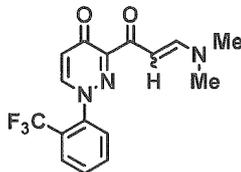
Ejemplo de referencia 25

3 - {[2-(trifluorometil)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona

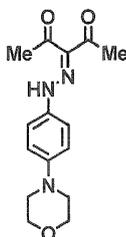


25 A una solución de 2-(trifluorometil)anilina (1,09 g, 6,80 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (563 mg, 8,16 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1,67 g, 20,40 mmol) y acetilacetona (748 mg, 7,48 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[2-(trifluorometil)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona (634 mg, 33%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,96 (8,4 Hz, 1H), 15,06 (s, 1H).

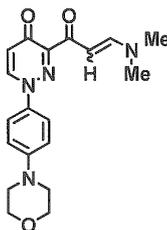
Ejemplo de referencia 26**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 3-[[2-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (634 mg, 2,33 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

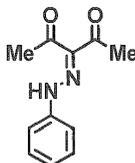
Ejemplo de referencia 27**3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

10 A una solución de 4-morfolin-4-ilanilina (1000 mg, 5,62 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (465 mg, 6,74 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2764 mg, 33,71 mmol) y acetilacetona (730 mg, 7,30 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (900 mg, 55%).

LCMS: m/z = 290 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 28**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

20 3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (900 mg, 3,11 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

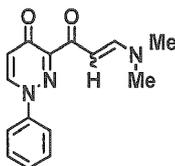
Ejemplo de referencia 29**3-(fenilhidrazono)pentano-2,4-diona**

5 A una solución de anilina (2000 mg, 21,50 mmol) en 30 ml de ácido acético y 5 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (1780 mg, 25,80 mmol) en 8 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (5290 mg, 64,50 mmol) y acetilacetona (2795 mg, 27,95 mmol) en 20 ml de etanol y 12 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-(fenilhidrazono)pentano-2,4-diona (2955 mg, 67%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 14,74 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 30

10 **3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-fenilpiridazin-4(1H)-ona**

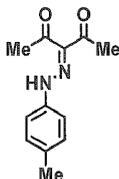


15 3-(fenilhidrazono)pentano-2,4-diona (470 mg, 2,30 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-fenilpiridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN del producto crudo (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 5,50 (br, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 31

3-[(4-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona

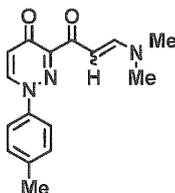


20 A una solución de 4-metilaniolina (1000 mg, 9,34 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (774 mg, 11,21 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2299 mg, 28,04 mmol) y acetilacetona (1215 mg, 12,15 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (480 mg, 24%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,36 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 14,82 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 32

30 **3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

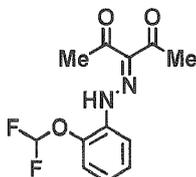


35 3-[(4-metilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (462 mg, 2,12 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN del producto crudo (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 33

3-[[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona



5

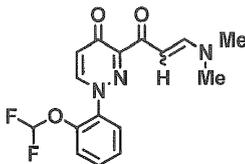
A una solución de 2-(difluorometoxi)anilina (1000 mg, 6,25 mmol) en 15 ml de ácido acético y 2,5 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (518 mg, 7,50 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1538 mg, 18,75 mmol) y acetilacetona (812 mg, 8,12 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona (1590 mg, 94%).

10

LCMS: m/z = 271 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 34

1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona



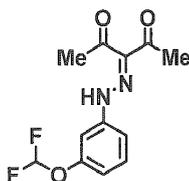
15

3-[[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona (500 mg, 1,85 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Ejemplo de referencia 35

3-[[3-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona

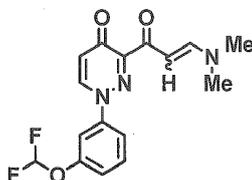


25

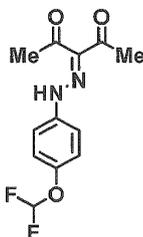
A una solución de 3-(difluorometoxi)anilina (1000 mg, 6,25 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (518 mg, 7,50 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1538 mg, 18,75 mmol) y acetilacetona (812 mg, 8,12 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[[3-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona (1500 mg, 89%).

30

LCMS: m/z = 271 [M⁺+H].

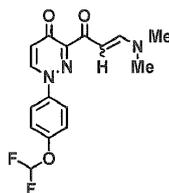
Ejemplo de referencia 36**1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona**

5 3-[[3-(difluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (800 mg, 2,96 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

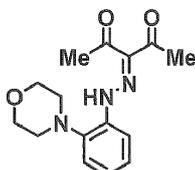
Ejemplo de referencia 37**3 - {[4-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

10 A una solución de 4-(difluorometoxi)anilina (1000 mg, 6,25 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (518 mg, 7,50 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1538 mg, 18,75 mmol) y acetilacetona (812 mg, 8,12 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla
15 se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[[4-(difluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona (1400 mg, rendimiento 82%).

LCMS: m/z = 271 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 38**1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona**

20 3-[[4-(difluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (600 mg, 2,22 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

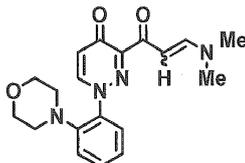
Ejemplo de referencia 39**3-[(2-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 A una solución de 2-morfolin-4-ilanilina (1000 mg, 5,62 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (465 mg, 6,74 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (2764 mg, 33,71 mmol) y acetilacetona (730 mg, 7,30 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(2-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1000 mg, 62%).

LCMS: m/z = 290 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 40

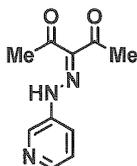
3 - [3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona



10 3-[(2-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1000 mg, 2,46 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Ejemplo de referencia 41

3-(piridin-3-ilhidrazono)pentano-2,4-diona

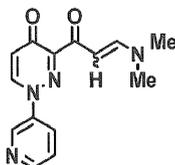


20 A 3-aminopiridina (564 mg, 6,00 mmol) se añadieron 4 ml de ácido sulfúrico concentrado y 1,2 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que estuviera transparente. A la mezcla de reacción se añadió una solución de nitrito de sodio (414 mg, 6,00 mmol) en agua (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante varios minutos (>15 min). La solución de sal de diazonio se vertió en la solución de 2,4-pentanodiona (600 mg, 6,00 mmol) y acetato de potasio (18,0 g, 180 mmol) en etanol (120 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a 120 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(piridin-3-ilhidrazono)pentano-2,4-diona (242 mg, rendimiento 20%).

LCMS: m/z = 206 [M⁺+H].

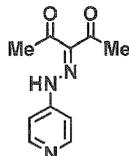
Ejemplo de referencia 42

3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona



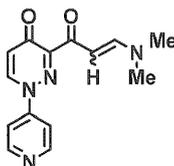
30 3-(piridin-3-ilhidrazono)pentano-2,4-diona (200 mg, 0,98 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 ¹H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,64 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65-8,66 (m, 1H), 8,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 43**3-(piridin-4-ilhidrazono)pentano-2,4-diona**

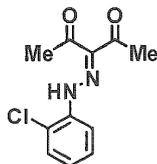
- 5 4-aminopiridina (470 mg, 5,00 mmol) se añadió a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (350 mg, 5,00 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (500 mg, 5,00 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(piridin-4-ilhidrazono)pentano-2,4-diona (149 mg, rendimiento 14%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,27-7,29 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 2H), 14,23 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 44**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona**

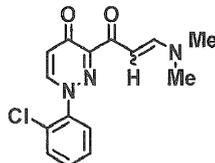
- 15 3-(piridin-4-ilhidrazono)pentano-2,4-diona (120 mg, 0,58 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 ¹H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,92 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 5,56-5,58 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 45**3 - [(2-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

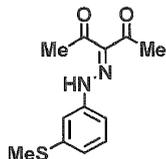
- 25 A una solución de 2-cloroanilina (1000 mg, 7,87 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidrocloreuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (652 mg, 9,45 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (1940 mg, 23,62 mmol) y acetilacetona (1024 mg, 10,24 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(2-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (860 mg, 46%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 14,88 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 46**1-(2-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona**

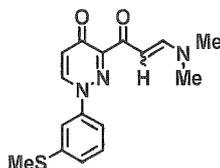
5 3-[(2-clorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,10 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetil (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-(2-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,90 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 5,56-5,59 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

10 Ejemplo de referencia 47**3-[[3-(metilsulfanil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

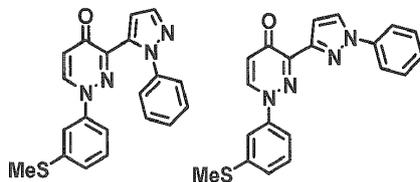
15 Una solución de 3-(metilsulfanil)anilina (13,9 g, 100 mmol) en ácido clorhídrico (6 N, 100 ml) se enfrió con un baño de salmuera con hielo y se trató con una solución de nitrito de sodio (8,38 g, 121 mmol) en agua (25 ml) en gotas para mantener la temperatura entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y $5\text{ }^\circ\text{C}$. La solución de diazonio formada in situ se añadió rápidamente a una mezcla de 2,4-pentanodiona (10,2 g, 102 mmol) y acetato de sodio (150 g, 183 mmol) en etanol (170 ml) y agua (60 ml) se enfrió hasta debajo de $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, la suspensión se filtró, se lavó con agua (40 ml) y se evaporó con tolueno para proporcionar 3-[[3-(metilsulfanil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (23,10 g, 92%) como un sólido amarillo-rojo.

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 13,80 (br s, 1H); APCI MS m/z 251 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 48**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(metilsulfanil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

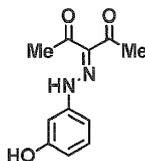
25 Una mezcla de 3-[[3-(metilsulfanil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (14,9 g, 59,6 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (70 ml) se agitó a $125\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró directamente y después se disolvió en metanol (80,0 ml). Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, cloruro de metileno a 95:5 cloruro de metileno/ metanol) para proporcionar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(metilsulfanil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (16,3 g, 87%) como un sólido amarillo-marrón.

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 5,23 (br s, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 4H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H); APCI MS m/z 316 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 49**1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona**

- 5 Una mezcla de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(metilsulfanil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (3,69 g, 11,7 mmol) en metanol (80 ml) se trató con fenilhidrazina (2,66 g, 24,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 8 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró directamente para eliminar metanol y después se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). La solución se lavó con hidrócloruro 2 N (60 ml), agua (60 ml), y salmuera (60 ml). Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, cloruro de metileno a 95:5 cloruro de metileno/ metanol) se proporcionó 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona (2,72 g, 65%) en una relación regiomérica de aproximadamente 1:1 como un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN for 2 isómeros (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

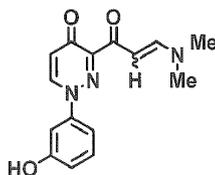
Ejemplo de referencia 50**3 - [(3-hidroxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

- 20 Una solución de 3-aminofenol (5,16 g, 47,3 mmol) en ácido tetrafluorobórico (30 ml, 50% en agua) se enfrió con baño de salmuera con hielo y se trató con nitrito de sodio (3,92 g, 56,8 mmol) en agua (18 ml) en gotas para mantener la temperatura de baño entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y $5\text{ }^\circ\text{C}$. La solución de diazonio firmada in situ se añadió rápidamente a una mezcla de 2,4-pentanodiona (4,73 g, 47,3 mmol) y acetato de sodio (100 g, 73,5 mmol) en etanol (80 ml) y agua (30 ml) debajo de $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, la suspensión se filtró, se lavó con agua (70 ml) y se evaporó con tolueno para proporcionar 3-[(3-hidroxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (5,85 g, 56%) como un sólido rojo tipo ladrillo.

- ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,42 (s, 6H), 3,44 (br s, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H); ESI MS m/z 221 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 51

- 30 **3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-hidroxifenil)piridazin-4(1H)-ona**

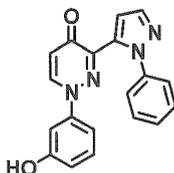


- 35 Una mezcla de 3-[(3-hidroxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (2,02 g, 9,18 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (20 ml) se agitó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se concentró directamente y después se disolvió en metanol (60 ml). Después de la evaporación con gel de sílice, el producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, cloruro de metileno a 92:8 cloruro de metileno/metanol) para proporcionar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-hidroxifenil)piridazin-4(1H)-ona (1,72 g, 66%) como un sólido marrón-rojo.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 5,21-5,23 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H); ESI MS m/z 286 [M + H] $^+$.

Ejemplo de referencia 52

1-(3-hidroxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



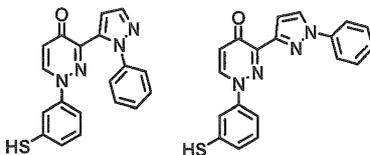
5 Una mezcla de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-hidroxifenil)piridazin-4(1H)-ona (0,481 g, 1,69 mmol) en metanol (10 ml) se trató con fenilhidrazina (0,462 g, 4,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 14 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró directamente para eliminar metanol y después se disolvió en cloruro de metileno (60 ml). La solución se lavó con agua (60 ml), y salmuera (20 ml). Después de concentrarse en gel de sílice, la cromatografía (sílice, cloruro de metileno a 1:19 metanol/cloruro de metileno) proporcionó 1-(3-hidroxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,360 g, 65%) como un sólido marrón-amarillo.

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,0 (s, 1H); ESI MS m/z 331 [M + H] $^+$.

15 Ejemplo de referencia 53

3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-sulfanilfenil)piridazin-4(1H)-ona

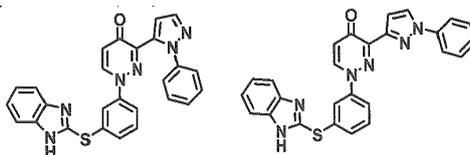
y 3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-(3-sulfanilfenil)piridazin-4(1H)-ona



20 Una solución de 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona (0,300 g, 0,83 mmol) y t-butiltiolato de sodio (0,295 g, 2,63 mmol) en DMF (6 ml) se calentó a 170 °C en un tubo sellado durante 2,5 días. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (60 ml). Se añadió HCl acuoso (1 N, 2 ml, 2 mmol) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de LiCl al 5% (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (80 ml). Los componentes orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir la mezcla de los compuestos del título como una goma marrón (0,325 g). El análisis LCMS del producto de reacción indicó que se produjeron 2 isómeros del producto de tiol en una relación de \approx 1,5:1. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional o caracterización.

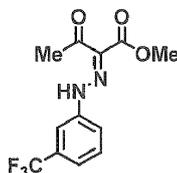
Ejemplo de referencia 54

30 1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona



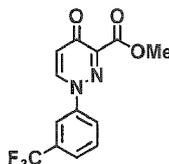
35 Una solución de la mezcla cruda de 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-sulfanilfenil)piridazin-4(1H)-ona y 3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-(3-sulfanilfenil)piridazin-4(1H)-ona (0,325 g, 0,94 mmol), 2-clorobencimidazol (0,195 g, 1,27 mmol), y carbonato de potasio (0,234 g, 1,70 mmol) en N-metilpirrolidona (8,0 ml) se calentó a 170 °C en un tubo sellado durante 24 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Se añadió HCl acuoso (2 N, 0,800 ml, 1,60 mmol) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de LiCl al 5% (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). Los componentes orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un sólido marrón (0,312 g). El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional o caracterización.

40

Ejemplo de referencia 55**3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]butanoato de metilo**

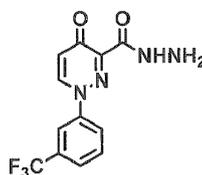
5 Una suspensión de 3-(trifluorometil)anilina (16,12 g, 100 mmol) en 6 N HCl (100 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató en gotas con una solución de nitrito de sodio (8,33 g, 121 mmol) en agua (20 ml). La solución amarilla pálida resultante se vertió en una suspensión de acetoacetato de metilo (11,62 g, 100 mmol) y acetato de sodio (150 g) en etanol (170 ml), se preenfrió hasta 0 °C. la suspensión naranja resultante se agitó durante 10 minutos. Después de ese tiempo, el producto se recolectó por filtración y se lavó con agua (500 ml). El material crudo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se secó (MgSO₄). El producto se cristalizó tras la concentración del acetato de etilo para dar 19,997 g (69%) de 3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]butanoato de metilo como cristales amarillos claros.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) muestra una mezcla de isómeros. Isómero principal δ ppm 2,62 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 14,76 (br s, 1H); Isómero menor δ ppm 2,52 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,81 (br s, 1H); APCI MS m/z 289 [C₁₂H₁₁F₃N₂O₃ + H]⁺.

15 Ejemplo de referencia 56**4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

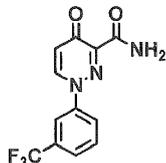
20 Una solución de 3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]butanoato de metilo (15,20 g, 52,7 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (150 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después en un baño de agua con hielo. El producto se recolectó por filtración para dar 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (13,7 g, 87%) como cristales amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,00 (s, 3H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61-7,76 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H); APCI MS m/z 299 [C₁₃H₉F₃N₂O₃ + H]⁺.

25 Ejemplo de referencia 57**4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbohidrazida**

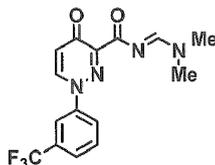
30 Una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,019 g, 3,42 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,3 ml, 6,19 mmol) en etanol (10 ml) se calentó en condiciones de microondas durante 10 minutos a 120 °C. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto se recolectó por filtración y se lavó con etanol frío para dar 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbohidrazida (0,607 g, 60%) como cristales naranja brillante.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,34 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,86-8,00 (m, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,98 (br s, 1H); APCI MS m/z 299 [C₁₂H₉F₃N₄O₂ + H]⁺.

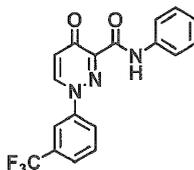
Ejemplo de referencia 58**4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

Una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,007 g, 3,38 mmol) en amoníaco (7 N en MeOH, 12 ml, 84 mmol) se calentó en condiciones de calentamiento con microondas a 100 °C durante 5 minutos. Después de ese tiempo la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido amarillo. El mismo se recrystalizó a partir de EtOAc para dar 0,613 g (64%) de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida como cristales incoloros.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,46 (br s, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,80 (m, 2H), 7,84-8,01 (m, 2H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,68 (br s, 1H); APCI MS m/z 284 [M + H]⁺.

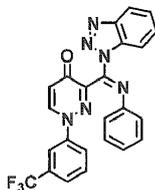
Ejemplo de referencia 59**N-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

Una suspensión de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,54 g, 1,91 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (10 ml) se calentó en condiciones de calentamiento con microondas a 130 °C durante 15 minutos. Después de ese tiempo la reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y los cristales resultantes se recolectaron por filtración y se lavaron con hexanos para dar 0,491 g (76%) de N-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida como cristales blancuzcos. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,16 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57-7,71 (m, 2H), 7,74-7,85 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).

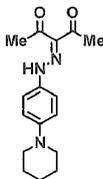
Ejemplo de referencia 60**4-oxo-N-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

Una solución de anilina (0,360 ml, 3,95 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo después se trató con una solución de trimetil aluminio (2 M en tolueno, 2,0 ml, 4,0 mmol). Después de que se completó la adición, se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. En ese momento, se añadió 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (0,595 g, 2,00 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó cuidadosamente con solución acuosa de HCl (1 N, 5 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 0,214 g (30%) de 4-oxo-N-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida como cristales amarillos.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,61-7,85 (m, 4H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 12,19 (br s, 1H); APCI MS m/z 360 [M + H]⁺; mp 181-182 °C.

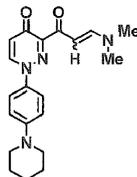
Ejemplo de referencia 61**3-[1H-benzotriazol-1-il(fenilimino)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

- 5 Una solución de 4-oxo-N-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,153 g, 0,426 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0,201 g, 1,69 mmol) y cloruro de tionilo (0,06 ml, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se calentó en condiciones de calentamiento con microondas a 80 watts de energía durante 10 minutos. Después de ese tiempo, la reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos a acetato de etilo) para dar 0,114 g (58%) de 3-[1H-benzotriazol-1-il(fenilimino)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido rojo pálido que se utilizó sin caracterización adicional.

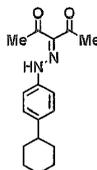
10 Ejemplo de referencia 62**3-[(4-piperidin-1-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

- 15 Se añadió 4-piperidin-1-ilanilina (510 mg, 2,90 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (200 mg, 2,90 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (290 mg, 2,90 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-[(4-piperidin-1-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (570 mg, rendimiento 68%).

LCMS: m/z = 288 [M⁺+H].

Ejemplo de referencia 63**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-piperidin-1-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

- 25 Se disolvió 3-[(4-piperidin-1-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (570 mg, 1,99 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-piperidin-1-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

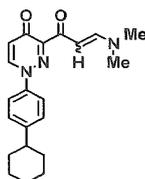
Ejemplo de referencia 64**30 3-[(4-Ciclohexilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 A una solución de 4-ciclohexilnilina (500 mg, 2,86 mmol) en 10 ml de ácido acético y 2 ml de solución concentrada de hidroclicuro, se añadió en gotas nitrito de sodio (237 mg, 3,43 mmol) en 4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de sodio (703 mg, 8,58 mmol) y acetilacetona (372 mg, 3,72 mmol) en 10 ml de etanol y 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar 3-[(4-ciclohexilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (420 mg, 51%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24-1,27 (m, 2H), 1,38-1,43 (m, 4H), 1,85-1,87 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 14,81 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 65

10 **1-(4-ciclohexilfenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona**

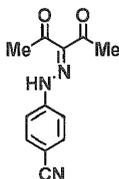


15 3-[(4-ciclohexilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (406 mg, 1,42 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 1-(4-ciclohexilfenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,28 (m, 2H), 1,39-1,44 (m, 4H), 1,86-1,88 (m, 4H), 2,52-2,54 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 5,62-5,64 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 66

20 **4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzonitrilo**

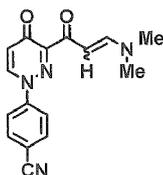


25 Se añadió 4-aminobenzonitrilo (500 mg, 4,24 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (292 mg, 4,24 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (424 mg, 4,24 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzonitrilo (280 mg, 29%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,47 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 14,51 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 67

4-{3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1(4H)-il}benzonitrilo

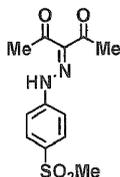


35 Se disolvió 4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzonitrilo (266 mg, 1,16 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 4-{3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1(4H)-il}benzonitrilo crudo que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,96 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 6,13 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 68

3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona



5

Se añadió 4-(metilsulfonyl)anilina (500 mg, 2,92 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (201 mg, 2,92 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (292 mg, 2,92 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida para dar 3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (780 mg, 95%).

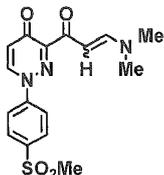
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,54 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H), 7,98 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H), 14,78 (s, 1H).

15

Ejemplo de referencia 69

3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridazin-4(1H)-ona

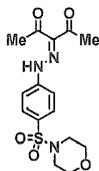


20

Se disolvió 3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 1,77 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 70

3-[[4-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona



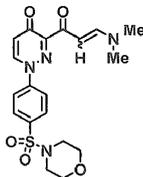
25

Se añadió 4-(morfolin-4-ilsulfonyl)anilina (300 mg, 1,24 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (85 mg, 1,24 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (124 mg, 1,24 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de una solución saturada de Na_2CO_3 , se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida para dar 3-[[4-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (375 mg, 86%).

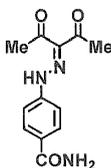
30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,76 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 7,54 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 14,56 (s, 1H).

35

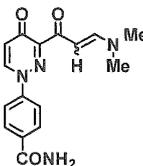
Ejemplo de referencia 71**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 3-[[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (300 mg, 0,85 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]piridazin-4(1H)-ona cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 72**4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzamida**

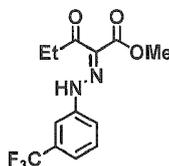
10 Se añadió 4-aminobenzamida (1000 mg, 7,36 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente se enfrió hasta -6°C y se añadió nitrato de sodio sólido (508 mg, 7,36 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron pequeños trozos de hielo (100 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0°C a una suspensión de correspondiente 2,4-pentanodiona (736 mg, 7,36 mmol) y acetato de potasio (40 g) en etanol (400 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzamida (460 mg, 25%).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 14,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 73**4-{3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1 (4H)-il}benzamida**

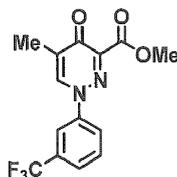
25 Se disolvió 4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzamida (540 mg, 2,19 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida para dar 4-{3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1(4H)-il}benzamida cruda que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 ¹H RMN del producto crudo (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,91 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 74**3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentanoato de metilo**

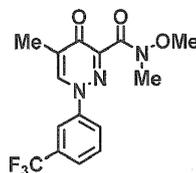
5 Una suspensión de 3-(trifluorometil)anilina (8,03 g, 50 mmol) en 6 N HCl (50 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató en gotas con una solución de nitrito de sodio (4,10 g, 60 mmol) en agua (10 ml). La solución amarilla pálida resultante se vertió en una suspensión de propionilacetato de metilo (6,50 g, 50 mmol) y acetato de sodio (24,00 g, 292 mmol) en etanol (80 ml), se preenfrió hasta 0 °C. la suspensión amarilla/naranja resultante se agitó durante 30 minutos. El producto se recolectó por filtración y se lavó con agua (100 ml). El material crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El producto se cristalizó tras la concentración del acetato de etilo para dar (14,00 g, 93%) de 3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentanoato de metilo como un sólido amarillo/naranja.

10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) muestra una mezcla de isómeros. Isómero principal δ ppm 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H); Isómero menor δ ppm 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,04 (q, J = 7,5, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 14,76 (br s, 1H); ESI MS m/z 303 [M+H]⁺.

15 Ejemplo de referencia 75**5-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

20 Una solución de 3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentanoato de metilo (4,00 g, 13,2 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetato (33 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de hexanos para dar 5-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (3,55 g, 87%) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,19 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,20 (s, 1H); APCI MS m/z 313 [M+H]⁺.

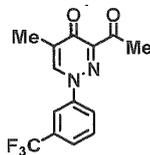
25 Ejemplo de referencia 76**N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

30 A una suspensión agitada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,468 g, 4,8 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trimetilaluminio (2,4 ml, 4,8 mmol, 2 M solución en tolueno) en gotas a 0 °C. Después de la adición, la suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos después a temperatura ambiente durante 30 minutos para proporcionar una solución homogénea. El matraz después se enfrió nuevamente en un baño de hielo. En un matraz separado, se disolvió 5-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,6 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió en gotas y se permitió agitar durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (5 ml) y solución acuosa de HCl 2 N (2 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y se concentraron para proporcionar N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,535 g, 98%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,21 (s, 1H); APCI MS m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 77

3-acetil-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



5

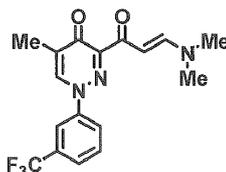
A una solución de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,535 g, 1,6 mmol) en THF (10 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió bromuro de metilmagnesio (1,1 ml, 3,2 mmol, 3 M en éter dietílico). La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora después se desactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) después agua (2 ml) con calentamiento lento hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de HCl 1 N (15 ml), salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-acetil-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,463 g, 98%) como un sólido amarillo claro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,21 (s, 1H); APCI MS m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo de referencia 78

3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Un vial de microondas que contenía 3-acetil-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,363 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2,5 ml) se calentó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. El material crudo se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice; cloruro de metileno a 1:9 metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,365 g, 87%) como un sólido naranja.

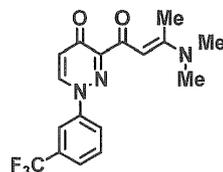
20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,69-5,82 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 3H), 8,20 (s, 1H); APCI MS m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo de referencia 79

3-[3-(dimetilamino)but-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona

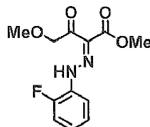


Una suspensión de 3-acetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,369 g, 1,30 mmol) en N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (3,5 ml, 18,3 mmol) se calentó en condiciones de microondas a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en gel de sílice. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano a 90:10 diclorometano/metanol) para dar 3-[3-(dimetilamino)but-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,314 g, 68%) como una espuma amarilla.

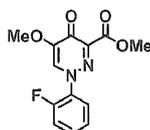
30

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,71 (s, 3H), 3,07 (br s, 6H), 5,52 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); APCI MS m/z 352 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

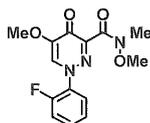
35

Ejemplo de referencia 80**2-[(2-fluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

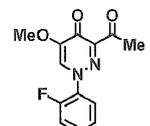
5 Una solución de NaNO_2 (1,66 g, 24 mmol) en H_2O (5 ml) se añadió en gotas a 0°C a una mezcla de 2-fluoroanilina (1,93 ml, 20 mmol) y solución acuosa de HCl 6 M (20 ml, 120 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (2,59 ml, 20 mmol) y NaOAc (9,84 g, 120 mmol) en MeOH (40 ml) preenfriado a 0°C . La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/ AcOEt para dar el compuesto del título (5,03 g, 94% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: mp $121\text{-}126^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,08-7,25 (3H, m), 7,63 (1H, dt, $J = 1,5, 7,9$ Hz), 13,06 (1H, br s). Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 53,73; H, 4,88; N, 10,44. Experimental: C, 53,69; H, 4,96; N, 10,47.

Ejemplo de referencia 81**1-(2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

15 Una solución de 2-[(2-fluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (5,02 g, 18,7 mmol) en N,N -dimetilformamida dimetil acetal (35 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con hexano/ AcOEt (2/1) para dar el compuesto del título (4,70 g, 90% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp $155\text{-}157^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,29-7,36 (2H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,65 (1H, dt, $J = 1,9, 7,9$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 56,12; H, 3,98; N, 10,07. Experimental: C, 56,17; H, 3,97; N, 10,25.

Ejemplo de referencia 82**1-(2-fluorofenil)- N ,5-dimetoxi- N -metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

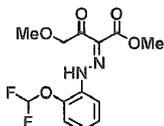
25 A una solución de hidrocloreuro de N,O -dimetilhidroxilamina (4,74 g, 48,6 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8,47 ml, 48,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió AlMe_3 (1,8 M solución en tolueno, 27 ml, 48,6 mmol) en gotas a 0°C bajo atmósfera de Ar . Después de agitar durante 1 hora, se añadió en gotas una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (4,51 g, 16,2 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C . La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se acidificó con solución acuosa de HCl 1 M, se saturó con NaCl , y se extrajo con AcOEt cinco veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (3,23 g, 65% de rendimiento) como cristales incoloros: mp $152\text{-}154^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 7,65 (1H, dt, $J = 1,9, 7,9$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,3$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$: C, 54,72; H, 4,59; N, 13,67. Experimental: C, 54,85; H, 4,54; N, 13,86.

Ejemplo de referencia 83**3-acetil-1-(2-fluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

- MeMgBr (solución 1 M en THF, 30 ml, 30 mmol) se añadió en gotas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 1-(2-fluorofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (3,20 g, 10,4 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1 M, se saturó con NaCl, y se extrajo con AcOEt cinco veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (2,32 g, 85% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: mp $154\text{-}156\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,27-7,38 (2H, m), 7,45-7,53 (1H, m), 7,65 (1H, dt, $J = 1,5, 7,9$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$: C, 59,54; H, 4,23; N, 10,68. Experimental: C, 59,62; H, 4,22; N, 10,79.

Ejemplo de referencia 84

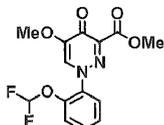
10 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo



- Una solución de NaNO_2 (2,378 g, 34,5 mmol) en H_2O (10 ml) se añadió en gotas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 2-(difluorometoxi)anilina (3,59 ml, 28,7 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (28,7 ml, 172 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (3,72 ml, 28,7 mmol) y NaOAc (14,14 g, 172 mmol) en MeOH (50 ml) preenfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se disolvió en AcOEt. La solución orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano/AcOEt (3/1) para dar el compuesto del título (8,70 g, 96% de rendimiento) como cristales amarillos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,89 (3H \times 0,5, s), 3,94 (3H \times 0,5, s), 4,68 (1H \times 0,5, s), 4,70 (1H \times 0,5, s), 6,63 (1H \times 0,5, t, $J = 72,7$ Hz), 6,66 (1H \times 0,5, t, $J = 72,3$ Hz), 7,10-7,34 (4H, m), 7,67 (1H \times 0,5, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 7,90 (1H \times 0,5, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 13,14 (1H \times 0,5, s), 14,96 (1H \times 0,5, brs).

Ejemplo de referencia 85

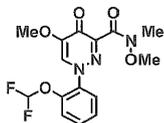
1-[2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo



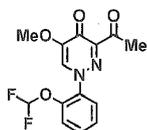
- Una solución de 2-[[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (8,70 g, 27,5 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (60 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con hexano/AcOEt (3/1) para dar el compuesto del título (7,92 g, 88% de rendimiento) como cristales amarillos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,55 (1H, d, $J = 72,7$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,73 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 86

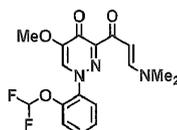
1-[2-(difluorometoxi)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



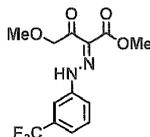
- A una solución de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (5,27 g, 54,0 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (9,40 ml, 54,0 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añadió AlMe_3 (solución 1,8 M en tolueno, 30,0 ml, 54,0 mmol) en gotas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, se añadió en gotas una solución de 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (5,87 g, 17,99 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml), y la mezcla se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano/AcOEt (3/1) para dar el compuesto del título (4,79 g, 75% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,52 (1H, t, $J = 72,6$ Hz), 7,37 (2H, m), 7,46-7,53 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,76 (1H, s).

Ejemplo de referencia 87**3-acetil-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

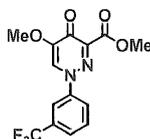
5 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 40,4 ml, 40,4 mmol) a -78 °C a una solución de 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (4,79 g, 13,48 mmol) en THF (500 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1 M y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/1-0/1) y se recrystalizó a partir de éter diisopropílico/AcOEt para dar el compuesto del título (3,33 g, 80% de rendimiento) como cristales incoloros: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,55 (1H, t, J = 72,7 Hz), 7,36-7,45 (2H, m), 7,50 - 7,57 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,72 (1H, s).

Ejemplo de referencia 88**1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

15 Una mezcla de 3-acetil-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,70 g, 11,93 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con AcOEt para dar el compuesto del título (4,07 g, 93% de rendimiento) como cristales amarillos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,90 (3H, s), 3,12 (3H, br s), 3,87 (3H, s), 5,87 (1H, br s), 6,31-6,82 (2H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,74 (1H, s).

Ejemplo de referencia 89**4-metoxi-3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]butanoato de metilo**

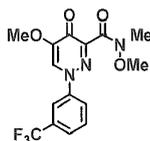
25 Se añadió en gotas una solución de NaNO₂ (4,14 g, 60 mmol) en H₂O (15 ml) a 0 °C a una mezcla de 3-(trifluorometil)anilina (6,24 ml, 50 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (50 ml, 300 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (7,31 ml, 50 mmol) y NaOAc (24,6 g, 300 mmol) en EtOH (80 ml) preenfriado a 0 °C. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se disolvió en AcOEt. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (14,0 g, 88% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,51 (3H × 0,36, s), 3,52 (3H × 0,64, s), 3,90 (3H × 0,36, s), 3,94 (3H × 0,64, s), 4,68 (2H × 0,64, s), 4,70 (2H × 0,36, s), 7,41-7,59 (3H + 1H × 0,64, m), 7,71 (1H × 0,36, s), 13,00 (1H × 0,64, s), 14,87 (1H × 0,36, s).

Ejemplo de referencia 90**5-metoxi-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

Una solución de 4-metoxi-3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]butanoato de metilo (14,0 g, 44 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (100 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con hexano/AcOEt (3/1) para dar el compuesto del título (12,9 g, 89% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 169-170 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,98 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,66-7,74 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 7,95 (1H, s). Análisis calculado para C₁₄H₁₁F₃N₂O₄: C, 51,23; H, 3,38; N, 8,53. Experimental: C, 51,15; H, 3,47; N, 8,60.

Ejemplo de referencia 91

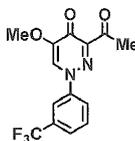
N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



10 A una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,63 g, 27 mmol) y iPr₂NEt (4,70 ml, 27 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió AlMe₃ (solución 1,8 M en tolueno, 15 ml, 27 mmol) en gotas a 0 °C bajo atmósfera de Ar. Después de agitar durante 1 hora, se añadió en gotas una solución de 5-metoxi-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,95 g, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (2,15 g, 67% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 170-171 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,63-7,71 (2H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, s). Análisis calculado para C₁₅H₁₄F₃N₃O₄: C, 50,42; H, 3,95; N, 11,76. Experimental: C, 50,48; H, 4,07; N, 11,66.

20 Ejemplo de referencia 92

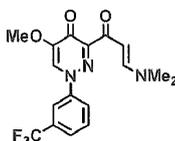
3-acetil-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



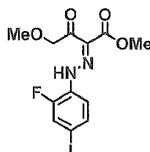
25 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 3 M en éter dietílico, 4 ml, 12 mmol) a -78 °C a una solución de N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (2,09 g, 5,85 mmol) en THF (50 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (1/0-10/1) y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (1,44 g, 79% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 155-156 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,68-7,76 (2H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,94 (1H, s). Análisis calculado para C₁₄H₁₁F₃N₂O₃: C, 53,85; H, 3,55; N, 8,97. Experimental: C, 53,79; H, 3,59; N, 9,02.

Ejemplo de referencia 93

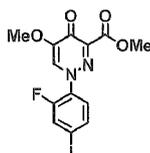
3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



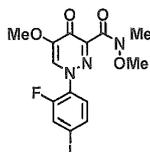
35 Una solución de 3-acetil-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,39 g, 4,45 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en AcOEt. La solución orgánica se lavó con salmuera medio saturada, y la solución acuosa se extrajo con AcOEt cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (1,46 g, 89% de rendimiento) como cristales naranjas: mp 176-178 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,91 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,80 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,61-7,68 (2H, m), 7,80 (1H, br s), 7,84-7,90 (2H, m), 7,96 (1H, s). Análisis calculado para C₁₇H₁₆F₃N₃O₃: C, 55,59; H, 4,39; N, 11,44. Experimental: C, 55,32; H, 4,51; N, 11,30.

Ejemplo de referencia 94**2-[(2-fluoro-4-yodofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

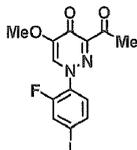
Se añadió en gotas una solución de NaNO₂ (1,66 g, 24 mmol) en H₂O (5 ml) a 0 °C a una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (4,74 g, 20 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (20 ml, 120 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (2,59 ml, 20 mmol) y NaOAc (9,84 g, 120 mmol) en MeOH (40 ml) preenfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (6,29 g, 80% de rendimiento) como cristales amarillos: mp 141-146 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,50 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 12,97 (1H, br s). Análisis calculado para C₁₂H₁₂FIN₂O₄: C, 36,57; H, 3,07; N, 7,11. Experimental: C, 36,74; H, 3,10; N, 7,32.

Ejemplo de referencia 95**1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

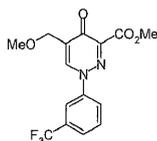
Una solución de 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (6,27 g, 15,9 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (60 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (3,77 g, 59% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 160-162 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,36-7,41 (1H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para C₁₃H₁₀FIN₂O₄: C, 38,64; H, 2,49; N, 6,93. Experimental: C, 38,68; H, 2,59; N, 6,98.

Ejemplo de referencia 96**1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

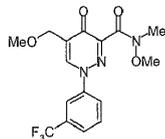
A una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (8,78 g, 90 mmol) y iPr₂NEt (15,7 ml, 90 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió AlMe₃ (solución 1,8 M en tolueno, 50 ml, 90 mmol) lentamente a 0 °C bajo atmósfera de Ar. Después de agitar durante 1 hora, una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (12,1 g, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió lentamente, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt para dar el compuesto del título (9,96 g, 77% de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,63-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 97**3-acetil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

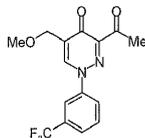
- 5 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 70 ml, 70 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (9,96 g, 23 mmol) en THF (250 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (2,05 g, 23% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: mp $196\text{-}198\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,67 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,36-7,41 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_3$: C, 40,23; H, 2,60; N, 7,22. Experimental: C, 40,25; H, 2,87; N, 7,28.

Ejemplo de referencia 98**5-(metoximetil)-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

- 15 Se añadió en gotas una solución de NaNO_2 (2,48 g, 36 mmol) en H_2O (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una mezcla de 3-(trifluorometil)anilina (3,75 ml, 30 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (30 ml, 180 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 5-metoxi-3-oxovalerato de metilo (4,37 ml, 30 mmol) y NaOAc (14,8 g, 180 mmol) en EtOH (50 ml) preenfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida.
- 20 Una solución del residuo en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se recrystalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (7,13 g, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp $138\text{-}140\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,53 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,65-7,73 (2H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 1,5 Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C, 52,64; H, 3,83; N, 8,18. Experimental: C, 52,50; H, 3,89; N, 8,17.

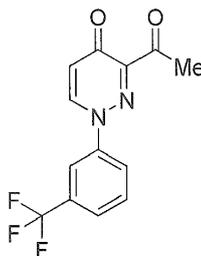
Ejemplo de referencia 99**N-metoxi-5-(metoximetil)-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

- 30 A una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,63 g, 27 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,70 ml, 27 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió AlMe_3 (solución 1,8 M en tolueno, 15 ml, 27 mmol) en gotas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de Ar. Después de agitar durante 1 hora, se añadió en gotas una solución de 5-(metoximetil)-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (3,08 g, 9 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (1,99 g, 60% de rendimiento) como un sólido blancuzco: mp $157\text{-}159\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,62-7,71 (2H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 1,1 Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 51,75; H, 4,34; N, 11,32. Experimental: C, 51,77; H, 4,25; N, 11,24.

Ejemplo de referencia 100**3-acetil-5-(metoximetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

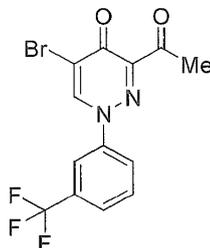
5 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 16 ml, 16 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de N-metoxi-5-(metoximetil)-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,95 g, 5,25 mmol) en THF (50 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (1,42 g, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido:

10 mp $141\text{-}143\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,50 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,66-7,74 (2H, m), 7,81-7,87 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, t, $J = 1,5$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 55,22; H, 4,02; N, 8,59. Experimental: C, 55,26; H, 3,95; N, 8,58.

Ejemplo de referencia 101**3-acetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

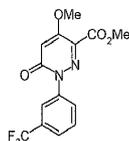
15 Una mezcla de 3-[[3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (5,00 g, 18,4 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,44 ml, 18,4 mmol) en DMF (100 ml) se calentó hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 80/20) y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (3,38 g, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ ppm 2,55 (3H, s), 6,75 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,78-7,88 (2H, m), 8,06-8,16 (2H, m), 8,96 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

20

Ejemplo de referencia 102**3-acetil-5-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

25 A una solución de 3-acetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,00 g, 3,54 mmol) en AcOH (3,5 ml) se añadió Br_2 (0,181 ml, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (332 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ ppm 2,57 (3H, s), 7,79-7,91 (2H, m), 8,09-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,58 (1H, s).

30

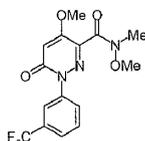
Ejemplo de referencia 103**4-metoxi-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

5 Se añadió en gotas una solución de NaNO_2 (2,07 g, 30 mmol) en H_2O (10 ml) a 0°C a una mezcla de 3-(trifluorometil)anilina (3,12 ml, 25 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (25 ml, 150 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (3,61 ml, 25 mmol) y NaOAc (12,3 g, 150 mmol) en EtOH (40 ml) preenfriado a 0°C . Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida.

10 Una solución del residuo y NaOMe (2,70 g, 50 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida.

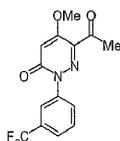
15 Una suspensión del residuo, MeI (3,11 ml, 50 mmol), y K_2CO_3 (10,4 g, 75 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/ AcOEt (1/1) y se recrystalizó a partir de hexano/ AcOEt para dar el compuesto del título (1,83 g, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp $124\text{--}125^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,32 (1H, s), 7,57-7,62 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,80-7,84 (1H, m), 7,88 (1H, s). Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C, 51,23; H, 3,38; N, 8,53. Experimental: C, 51,29; H, 3,40; N, 8,52.

20

Ejemplo de referencia 104**N,4-dimetoxi-N-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida**

25 A una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,58 g, 16,2 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,82 ml, 16,2 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se añadió AlMe_3 (solución 1,8 M en tolueno, 9,0 ml, 16,2 mmol) en gotas a 0°C bajo atmósfera de Ar . Después de agitar durante 1 hora, se añadió en gotas una solución de 4-metoxi-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,77 g, 5,4 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C . La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/ AcOEt para dar el compuesto del título (1,48 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco: mp $127\text{--}129^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,37 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,30 (1H, s), 7,55-7,60 (1H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 7,88 (1H, s). Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 50,42; H, 3,95; N, 11,76. Experimental: C, 50,47; H, 3,99; N, 11,83.

30

Ejemplo de referencia 105**6-acetil-5-metoxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-3 (2H)-ona**

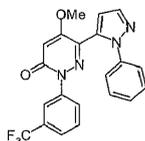
40 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF , 4 ml, 12 mmol) a -78°C a una solución de N,4-dimetoxi-N-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,43 g, 4 mmol) en THF (15 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt . El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/ AcOEt (1/1) y se recrystalizó a partir de hexano/ AcOEt para dar el compuesto del título (566 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco: mp $136\text{--}138^\circ\text{C}$.

40

°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,57 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,31 (1H, s), 7,63 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,84-7,88 (1H, m), 7,91 (1H, s). Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 53,85; H, 3,55; N, 8,97. Experimental: C, 53,96; H, 3,57; N, 8,96.

Ejemplo de referencia 106

5 5-metoxi-6-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-3(2H)-ona

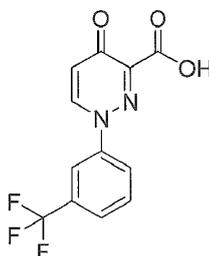


Una solución de 6-acetil-5-metoxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-3(2H)-ona (540 mg, 1,73 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida.

Una solución del residuo y fenilhidrazina (0,551 ml, 5,19 mmol) en MeOH (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se recristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (323 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 165-167 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,27 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,31-7,50 (8H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 7,77 (1H, d, $J = 1,9$ Hz). LC-MS (ESI) m/z 413 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Experimental: C, 61,12; H, 3,72; N, 13,54.

Ejemplo de referencia 107

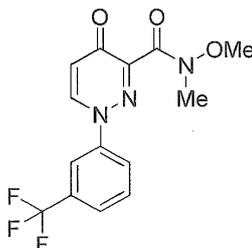
20 Ácido 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



A una suspensión de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 33,5 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la suspensión se añadió solución acuosa de HCl 1M (50 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (9,25 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ ppm 7,02 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,81-7,96 (2H, m), 8,06-8,21 (2H, m), 9,16 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).

Ejemplo de referencia 108

30 N-metoxi-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

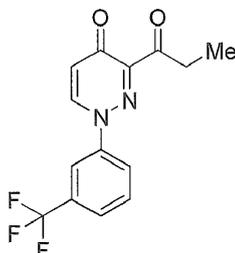


Una mezcla de ácido 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (2,00 g, 7,04 mmol) y CDI (1,26 g, 7,74 mmol) en THF (20 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2 horas. A la solución se añadieron hidrocloreuro de N-metoximetanamina (1,03 g, 10,6 mmol) y *i*-Pr₂NEt (1,84 ml, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título crudo (2,40 g) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,28 (3H, s), 3,61 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,77-7,90 (2H, m), 8,00-8,14 (2H, m), 8,99 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 109

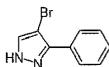
5 3-propanoil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



10 A una solución de N-metoxi-N-metil-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,20 g, 3,52 mmol) en THF (20 ml) se añadió EtMgBr (1,0 M en THF, 7,04 ml, 7,04 mmol) a -78 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (767 mg, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 1,06 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,99 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,79-7,88 (2H, m), 8,06-8,17 (2H, m), 8,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

15 Ejemplo de referencia 110

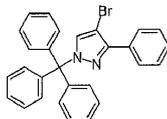
4-bromo-3-fenil-1H-pirazol



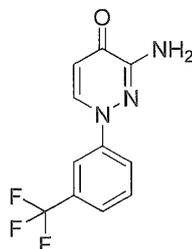
20 Una solución de 3-fenil-1H-pirazol (4,08 g, 28,3 mmol) y NBS (5,04 g, 28,3 mmol) en DMF (40 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (5,84 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 114 - 116 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,39-7,50 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,77 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 10,73 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 111

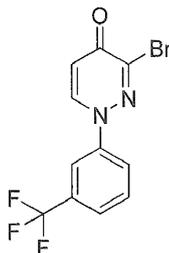
4-bromo-3-fenil-1-tritil-1H-pirazol



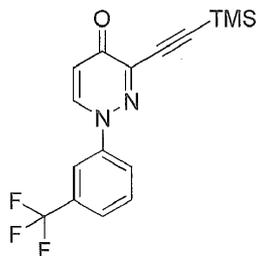
25
30 Una suspensión de 4-bromo-3-fenil-1H-pirazol (6,13 g, 27,5 mmol), cloruro de tritilo (15,3 g, 55,0 mmol), y K_2CO_3 (11,4 g, 82,5 mmol) en DMF (100 ml) se agitó durante 60 horas a 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/THF para dar el compuesto del título (8,00 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 181 - 183 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,16-7,22 (6H, m), 7,28-7,41 (13H, m), 7,87-7,91 (2H, m). Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrN}_2$: C, 72,26; H, 4,55; N, 6,02. Experimental: C, 72,43; H, 4,66; N, 5,91.

Ejemplo de referencia 112**3-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 Una mezcla de ácido 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (5,00 g, 17,6 mmol), DPPA (5,67 ml, 26,4 mmol) y Et₃N (3,65 ml, 26,4 mmol) en tolueno (35 ml) se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa de NaOH 8 M (22 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc/i-Pr₂O y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y se lavó con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (2,50 g, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52 (2H, brs), 7,67-7,81 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 113**3-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

15 A DMF (18 ml) se añadieron nitrito de isoamilo (2,44 ml, 18,3 mmol) y CuBr₂ (1,89 g, 8,46 mmol) a 0 °C. A la mezcla se añadió en gotas una solución de 3-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,80 g, 7,05 mmol) en DMF (7,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y se trituró con hexano para dar el compuesto del título (1,85 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,78-7,87 (2H, m), 8,01-8,07 (1H, m), 8,08 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz).

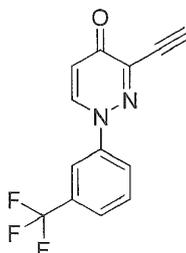
Ejemplo de referencia 114**1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[(trimetilsilil)etnil]piridazin-4(1H)-ona**

25 Una mezcla de 3-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (500 mg, 1,57 mmol), (trimetilsilil)acetileno (0,222 ml, 1,57 mmol), Et₃N (0,329 ml, 2,36 mmol), CuI (4,5 mg, 0,0236 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (55,1 mg, 0,0785 mmol) y PPh₃ (10,3 mg, 0,0393 mmol) en THF (7,5 ml) se calentó hasta 40 °C durante 8 horas bajo Ar. A la suspensión se añadió (trimetilsilil)acetileno (0,111 ml, 0,785 mmol). La suspensión se calentó hasta 40 °C durante 14 horas bajo Ar. A la suspensión se añadió (trimetilsilil)acetileno (0,0888 ml, 0,628 mmol). La suspensión se calentó hasta 40 °C durante 96 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc

= 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (148 mg, 28% de rendimiento) como un sólido marrón: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 0,26 (9H, s), 6,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,75-7,92 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m), 8,90 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

Ejemplo de referencia 115

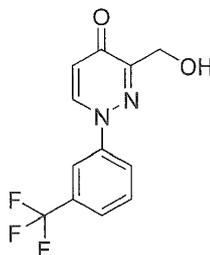
5 3-etinil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[(trimetilsilil)etinil]piridazin-4(1H)-ona (148 mg, 0,439 mmol) en MeOH (3 ml) y solución acuosa de NaOH 1 M (5 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de HCl 1M a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (69 mg, 59% de rendimiento) como un sólido rojo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 4,70 (1H, s), 6,65 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,76-7,92 (2H, m), 7,99-8,17 (2H, m), 8,93 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 116

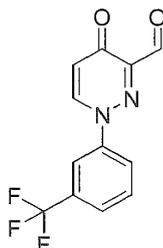
15 3-(hidroximetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



A una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,70 mmol) en THF (134 ml) se añadió DIBAL (1,5 M en tolueno, 13,4 ml, 20,1 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora, se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con solución acuosa de HCl 1M a 0 °C, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título (509 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 4,53 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,11-5,16 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,76-7,84 (2H, m), 8,08-8,16 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,94 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

25 Ejemplo de referencia 117

4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbaldehído

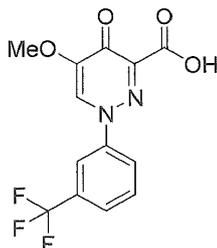


A una solución de cloruro de oxalilo (0,175 ml, 2,07 mmol) en THF (7,5 ml) se añadió DMSO (0,294 ml, 4,14 mmol) a -78 °C. A la suspensión se añadió una solución de 3-(hidroximetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (509 mg, 1,88 mmol) en THF (7,5 ml) a -78 °C. La suspensión se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió Et_3N (1,05 ml, 7,52 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, se lavó

con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30). A una solución de cloruro de oxalilo (0,477 ml, 5,64 mmol) en THF (19 ml) se añadió DMSO (0,801 ml, 11,3 mmol) a -78°C . A la suspensión se añadió una mezcla del residuo anterior en THF (9,5 ml) a -78°C . La suspensión se agitó a -78°C durante 2 horas. A la mezcla se añadió Et_3N (3,14 ml, 22,6 mmol) a -78°C . La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (257 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81-7,91 (2H, m), 8,08-8,15 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,07 (1H, s).

Ejemplo de referencia 118

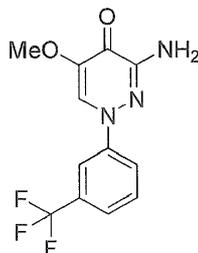
Ácido 5-metoxi-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



A una suspensión de 5-metoxi-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 30,5 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (61 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se añadió solución acuosa de HCl 1M (61 ml) a 0°C . La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60°C para dar el compuesto del título (8,78 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,82-8,01 (2H, m), 8,11-8,34 (2H, m), 8,97 (1H, s), 15,00 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 119

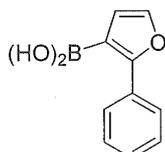
3-amino-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (6,00 g, 19,1 mmol), DPPA (6,16 ml, 28,6 mmol) y Et_3N (3,99 ml, 28,6 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó hasta 100°C durante 2 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa de NaOH 8M (23,8 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc/ i -Pr $_2$ O y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (3,57 g, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,83 (3H, s), 6,31 (2H, s), 7,64-7,79 (2H, m), 8,13 (2H, s), 8,64 (1H, s).

Ejemplo de referencia 120

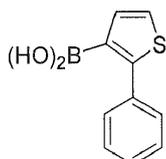
Ácido (2-fenilfuran-3-il)borónico



5 A una mezcla de 3-bromo-2-fenilfurano (6,70 g, 30,0 mmol) y B(Oi-Pr)₃ (10,4 ml, 45,0 mmol) en THF (67 ml) se añadió n-BuLi (1,65 M en hexano, 36,4 ml, 60 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M a 0 °C, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (2,23 g, 40% de rendimiento) como un sólido verde: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,64 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,21-7,45 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,00-8,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 121

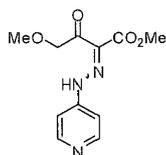
Ácido (2-feniltiofen-3-il)borónico



10 A una mezcla de 3-bromo-2-feniltiofeno (1,99 g, 8,32 mmol) y B(Oi-Pr)₃ (1,81 ml, 12,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió n-BuLi (1,65 M en hexano, 10,1 ml, 16,6 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M a 0 °C, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 90/10 a 0/100) para dar el compuesto del título (87,4 mg, 5% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 7,19 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,27-7,44 (3H, m), 7,46-7,58 (3H, m), 8,06 (2H, s).

Ejemplo de referencia 122

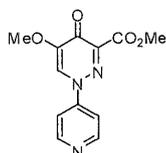
4-metoxi-3-oxo-2-(piridin-4-ilhidrazono)butanoato de metilo



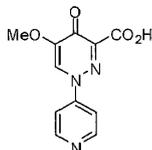
20 Se añadió 4-aminopiridina (3,6 g, 38 mmol) a una mezcla de ácido fosfórico (10 ml, 150 mmol) y ácido nítrico (5 ml, 78 mmol) a -6 °C. se añadió nitrito de sodio (3,2 g, 46 mmol) en porciones a la mezcla a -6 °C, y después se añadió hielo triturado (aproximadamente 25 g) en la solución. Después de agitar a -6 °C durante 10 minutos, la mezcla se vertió en una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (5,0 ml, 38 mmol) y acetato de sodio (44 g, 540 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C. La mezcla se dividió entre AcOEt y agua. La capa acuosa se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido residual se lavó con AcOEt/hexano (1/3) para dar el compuesto del título (1,8 g, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,48-3,53 (3H, m), 3,89-3,95 (3H, m), 4,64-4,69 (2H, m), 7,17-7,34 (2H, m), 8,54-8,60 (2H, m), 12,65 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 123

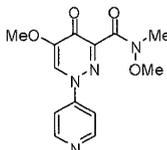
5-metoxi-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo



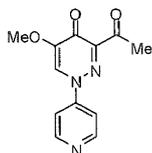
35 Una mezcla de 4-metoxi-3-oxo-2-(piridin-4-ilhidrazono)butanoato de metilo (18 g, 70 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (28 ml, 210 mmol) en tolueno (210 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar cristales negros. Los cristales se lavaron con 2-propanol/AcOEt (1:4) para dar el compuesto del título (8,2 g, 45% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,99 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,62 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,01 (1H, s), 8,79 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 124**Ácido 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

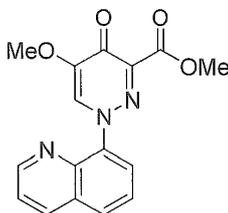
5 A una solución de 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,9 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (3,0 ml, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de HCl 1M (3,1 ml). El precipitado formado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0,47 g, 99% de rendimiento) como un sólido blancuzco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,97 (2H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,83 (2H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,92 (1H, s), 14,63 (1H, brs).

10 Ejemplo de referencia 125**N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

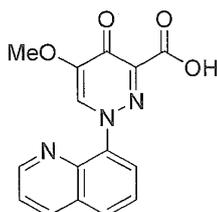
15 A una mezcla de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (8,2 g, 33 mmol), HOBt (7,6 g, 50 mmol) y WSC (9,5 g, 50 mmol) en DMF (160 ml) se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (6,5 g, 66 mmol) y TEA (14 ml, 100 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se saturó con K_2CO_3 , y se extrajo con AcOEt. (Había tres capas.) La capa orgánica más alta se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La capa media se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 4), y los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dos de los residuos se combinaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice básico (0/100-10/90 MeOH/AcOEt) para dar el compuesto del título (9,6 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,40 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,61 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,08 (1H, s), 8,73 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 126**3-acetil-5-metoxi-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona**

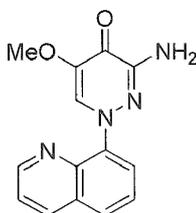
25 A una solución de N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-piridin-4-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (9,6 g, 33 mmol) en THF (100 ml) se añadió en gotas MeMgBr 1 M en THF (66 ml, 66 mmol) a -78°C durante 15 minutos. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la mezcla se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (70 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se basificó con solución acuosa de NaOH 1M, se lavó con AcOEt. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 4). El extracto combinado se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,1 g, 26% de rendimiento) como cristales amarillos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,70 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,64 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,79 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 127**5-metoxi-4-oxo-1-quinolin-8-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

5 A una suspensión de quinolin-8-amina (10,0 g, 69,4 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (69,4 ml) se añadió una solución de NaNO₂ (5,74 g, 83,2 mmol) en agua (13,9 ml) a 0 °C. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (8,98 ml, 69,4 mmol) y NaOAc (104 g) en EtOH (118 ml) se añadió la solución anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y EtOAc, y se secaron. Al sólido se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (255 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con hexano y se secaron para dar el compuesto del título (16,6 g, 77% de rendimiento) como un sólido gris: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 4,0 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,97-9,04 (1H, m).

Ejemplo de referencia 128**Ácido 5-metoxi-4-oxo-1-quinolin-8-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

15 A una suspensión de 5-metoxi-4-oxo-1-quinolin-8-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 16,1 mmol) en MeOH (64 ml) se añadieron solución acuosa de NaOH 1M (64 ml) y THF (64 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 80 °C. La mezcla homogénea se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (64 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (3,59 g, 75% de rendimiento) como un sólido de color fresco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J = 8,4, 4,3 Hz), 7,81-7,89 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J = 7,4, 1,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,96-9,05 (2H, m).

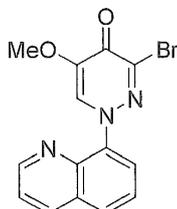
Ejemplo de referencia 129**25 3-amino-5-metoxi-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona**

30 Una mezcla de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-quinolin-8-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (2,59 g, 8,71 mmol), DPPA (2,81 ml, 13,1 mmol) y Et₃N (1,82 ml, 13,1 mmol) en tolueno (26 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. A la suspensión se añadieron DMF (52 ml), DPPA (2,81 ml, 13,1 mmol) y Et₃N (1,82 ml, 13,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa de NaOH 8M (10,9 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 80/20) y sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 100/0 a 50/50) y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (479 mg, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,75 (3H, s), 6,11 (2H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 7,72-

7,80 (1H, m), 7,99 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,48-8,61 (2H, m), 8,99 (1H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 130

3-bromo-5-metoxi-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona

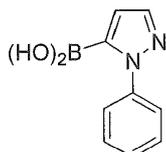


5

A DMF (3 ml) se añadieron nitrito de isoamilo (0,387 ml, 2,91 mmol) y CuBr₂ (299 mg, 1,34 mmol) a 0 °C. A la mezcla se añadió una solución de 3-amino-5-metoxi-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona (300 mg, 1,12 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (148 mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 8,73 (1H, s), 9,01 (1H, dd, J = 4,2, 1,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 131

Ácido (1-Fenil-1H-pirazol-5-il)borónico

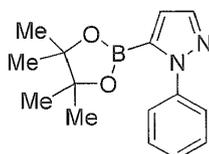


A una solución de 1-fenil-1H-pirazol (12,8 g, 88,9 mmol) en THF (355 ml) se añadió en gotas n-BuLi (solución 1,63 M en hexano, 57,2 ml, 93,3 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió B(Oi-Pr)₃ (82,0 ml, 355 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta 5 con solución acuosa de HCl 1M. La mezcla se concentró al vacío, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se cristalizó con MeOH/EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (12,6 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,73 (1H, brs), 7,28-7,39 (1H, m), 7,39-7,54 (4H, m), 7,66 (1H, s).

25

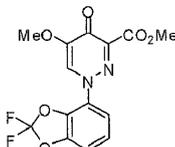
Ejemplo de referencia 132

1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

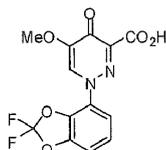


A una mezcla de ácido (1-fenil-1H-pirazol-5-il)borónico 8,57 g, 45,6 mmol) en tolueno (86 ml) se añadió pinacol (5,39 g, 45,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con hexano para dar el compuesto del título (7,93 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,23 (12H, s), 6,84 (1H, s), 7,34-7,59 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz)

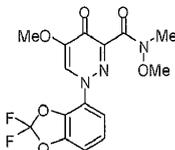
30

Ejemplo de referencia 133**1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

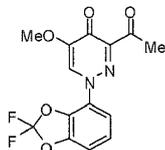
- 5 Una solución de nitrito de sodio (1,4 g, 21 mmol) en H₂O (10 ml) se añadió en gotas a una solución de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-amina (3,0 g, 17 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (18 ml, 108 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, la mezcla se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (2,2 ml, 17 mmol) y acetato de sodio (9,0 g, 110 mmol) en MeOH (40 ml) preenfriado a 0 °C. La mezcla se dividió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.
- 10 Una solución del residuo en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml, 150 mmol) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El sólido residual se lavó con AcOEt/hexano (1/3) para dar el compuesto del título (4,1 g, 71% de rendimiento) como un sólido naranja: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,96 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 134**15 Ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

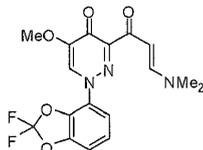
- 20 A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (4,1 g, 12 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (50 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (18 ml, 18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se acidificó con solución acuosa de HCl 1M. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,8 g, 97% de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,06 (3H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,29 (1H, s).

Ejemplo de referencia 135**25 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

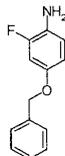
- 30 A una mezcla de ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (3,8 g, 12 mmol), HOBt (2,7 g, 17 mmol) y WSC (3,4 g, 17 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (2,3 g, 23 mmol) y Et₃N (4,9 ml, 35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AcOEt (250 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar cristales naranjas. Los cristales se lavaron con AcOEt/hexano (1/4) para dar el compuesto del título (2,7 g, 62% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,7, 1,1 Hz), 8,06 (1H, s).
- 35

Ejemplo de referencia 136**3-acetil-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

5 A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (2,7 g, 7,2 mmol) en THF (70 ml) se añadió en gotas MeMgBr 1 M en THF (14 ml, 14 mmol) a -78 °C durante 15 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, la mezcla se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (30 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,3 g, 99% de rendimiento) como cristales amarillos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J = 8,7, 1,1 Hz), 8,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 137**1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

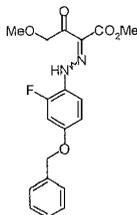
15 Una solución de 3-acetil-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,3 g, 7,1 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (75 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales marrones se lavaron con AcOEt/hexano (1/1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 74% de rendimiento) como cristales amarillos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,91 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, brs), 8,03 (1H, s).

Ejemplo de referencia 138**4-(benciloxi)-2-fluoroanilina**

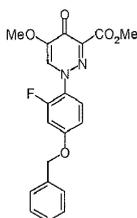
25 Una suspensión de 3-fluoro-4-nitrofenol (6,28 g, 40 mmol), bromuro de bencilo (5,00 ml, 42 mmol), y K₂CO₃ (6,63 g, 48 mmol) en acetona (80 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno (16,0 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

30 Una solución de Na₂S₂O₄ (34,8 g, 200 mmol) en H₂O (200 ml) se añadió a una mezcla de 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno (16,0 g, 64,7 mmol), THF (150 ml), y EtOH (150 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) para dar el compuesto del título (5,84 g, 42% de rendimiento) como un aceite marrón claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,42 (2H, brs), 4,97 (2H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,7 Hz), 6,67-6,74 (2H, m), 7,28-7,43 (5H, m).

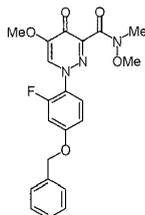
35

Ejemplo de referencia 139**2-[[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

Una solución de NaNO₂ (2,07 g, 30 mmol) en H₂O (5 ml) se añadió en gotas a 0 °C a una mezcla de 4-(benciloxi)-2-fluoroanilina (5,43 g, 25 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (25 ml, 150 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (3,24 ml, 24 mmol) y NaOAc (12,3 g, 150 mmol) en MeOH (50 ml) preenfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (8,48 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,500 (3H × 0,46, s), 3,502 (3H × 0,54, s), 3,88 (3H × 0,54, s), 3,92 (3H × 0,46, s), 4,65 (2H × 0,46, s), 4,68 (2H × 0,54, s), 5,06 (2H × 0,54, s), 5,07 (2H × 0,46, s), 6,75-6,86 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m), 7,53 (1H × 0,46, t, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H × 0,54, t, J = 9,0 Hz), 13,12 (1H × 0,46, brs), 15,13 (1H × 0,54, brs).

Ejemplo de referencia 140**1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

Una solución de 2-[[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (8,46 g, 22,6 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (80 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con THF y se recrystalizó a partir de hexano/THF para dar el compuesto del título (8,12 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 143-144 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,83-6,91 (2H, m), 7,33-7,44 (5H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calculado para C₂₀H₁₇N₂O₅: C, 62,50; H, 4,46; N, 7,29. Experimental: C, 62,40; H, 4,59; N, 7,26.

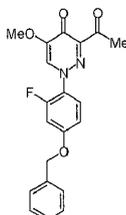
Ejemplo de referencia 141**1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

A una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (5,27 g, 54 mmol) y iPr₂NEt (9,41 ml, 54 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió AlMe₃ (solución 1,8 M en tolueno, 30 ml, 54 mmol) lentamente a 0 °C bajo atmósfera de Ar. Después de agitar durante 1 hora, se añadió lentamente una solución de 1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (8,07 g, 21 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt para dar el compuesto del título (7,79 g, 90% de rendimiento)

como un sólido amorfo amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 7,33-7,45 (5H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,73 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 142

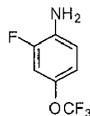
3-acetil-1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



5 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 56,4 ml, 56,4 mmol) a -78 °C a una solución de 1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (7,77 g, 18,8 mmol) en THF (120 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (5,86 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 101-103 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,67 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,34-7,44 (5H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 65,21; H, 4,65; N, 7,60. Experimental: C, 65,37; H, 4,68; N, 7,47.

15 Ejemplo de referencia 143

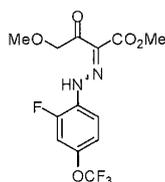
2-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina



20 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro(trifluorometoxi)benceno (6,6 g, 26 mmol), benzofenona imina (6,4 ml, 38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,58 g, 0,64 mmol), Xantphos (1,5 g, 2,6 mmol) y terc-butóxido de sodio (3,7 g, 38 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se agitó a 100 °C bajo atmósfera de N_2 durante 5 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0/100-5/95 AcOEt/hexano) para dar un aceite amarillo. El aceite residual se disolvió en THF (150 ml), y se añadió solución acuosa de HCl 1M (50 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se basificó con solución acuosa de NaOH 8M y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0/100-5/95 AcOEt/hexano) para dar el compuesto del título (4,2 g, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 5,36 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 11,7, 2,3$ Hz).

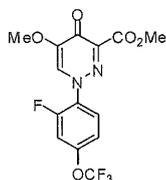
30 Ejemplo de referencia 144

2-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono}-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo

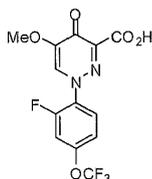


35 Una solución de nitrito de sodio (1,9 g, 28 mmol) en H_2O (10 ml) se añadió en gotas a una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina (4,6 g, 24 mmol) en 6 M HCl (24 ml, 144mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, la mezcla se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (3,1 ml, 24 mmol) y acetato de sodio (12 g, 144 mmol) en MeOH (50 ml) preenfriado a 0 °C. El precipitado formado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,8 g, 58% de rendimiento) como cristales amarillos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,06-7,14 (2H, m), 7,59-7,68 (1H, m), 12,98 (1H, brs).

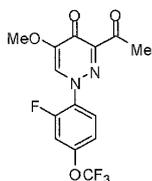
40

Ejemplo de referencia 145**1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

5 Una solución de 2-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (3,8 g, 11 mmol) y N,N-dimetilformamida diisopropil acetal (9,5 ml, 54 mmol) en tolueno (60 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (10/90-100/0 AcOEt/hexano) para dar el compuesto del título (3,4 g, 86% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,17-7,25 (2H, m), 7,68-7,76 (2H, m).

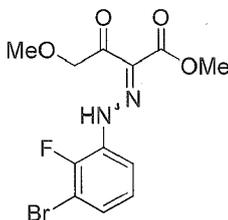
Ejemplo de referencia 146**Ácido 1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

15 A una solución de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (3,4 g, 9,3 mmol) en THF (150 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (14 ml, 14 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con solución acuosa de HCl 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,2 g, 97% de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,52-7,59 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J = 10,8, 2,5 Hz), 7,97 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,1 Hz), 14,83 (1H, brs).

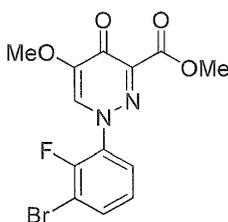
Ejemplo de referencia 147**3-acetil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

25 A una mezcla de ácido 1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (3,8 g, 11 mmol), HOBt (2,5 g, 16 mmol) y WSC (3,1 g, 16 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (2,1 g, 22 mmol) y Et₃N (4,5 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AcOEt (250 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

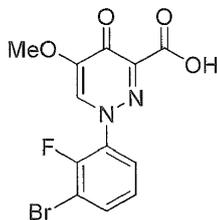
30 A una solución del residuo en THF (100 ml) se añadió en gotas MeMgBr 1 M en THF (18 ml, 18 mmol) a -78 °C durante 15 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, la mezcla se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (50 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,8 g, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,18-7,25 (2H, m), 7,69-7,77 (2H, m).

Ejemplo de referencia 148**2-[(3-bromo-2-fluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

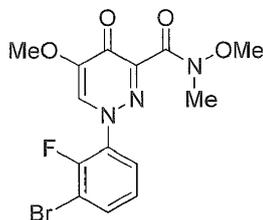
5 A una solución de (3-bromo-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (7,23 g, 24,9 mmol) en EtOAc (125 ml) se añadió 4 M HCl/EtOAc (62 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con solución acuosa de HCl 6M (62 ml). A la suspensión se añadió una solución de NaNO₂ (2,06 g, 29,9 mmol) en agua (5 ml) a 0 °C. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (3,22 ml, 24,9 mmol) y NaOAc (92,9 g) en EtOH (84 ml) se añadió la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Los precipitados se recolectaron por filtración, se diluyeron con EtOAc, se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (5,36 g, 62% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,30 (3H, s), 3,75-3,94 (3H, m), 4,56-4,71 (2H, m), 7,15-7,34 (1H, m), 7,37-7,59 (1H, m), 7,63-7,80 (1H, m), 12,26 (1H, s).

Ejemplo de referencia 149**1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

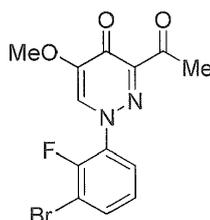
15 Una mezcla de 2-[(3-bromo-2-fluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (5,36 g, 15,4 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (54 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta 0 °C. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con hexano y se secaron para dar el compuesto del título (4,16 g, 75% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,40 (1H, td, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,75-7,84 (1H, m), 7,94 (1H, ddd, J = 8,1, 6,4, 1,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 150**Ácido 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

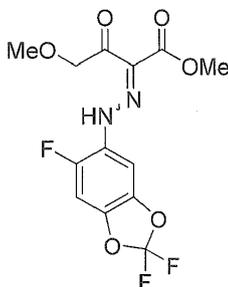
25 A una suspensión de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (4,16 g, 11,7 mmol) en MeOH (46 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (23 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución se añadió solución acuosa de HCl 1M (23 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (3,76 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,87 (3H, s), 7,43 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,76-7,85 (1H, m), 7,98 (1H, ddd, J = 8,0, 6,5, 1,3 Hz), 8,86 (1H, s), 14,84 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 151**1-(3-bromo-2-fluorofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

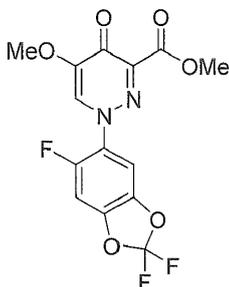
5 Una mezcla de ácido 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (3,76 g, 11,0 mmol) y CDI (1,95 g, 12,1 mmol) en THF (38 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2 horas. A la solución se añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,60 g, 16,4 mmol) y *i*-Pr₂NEt (2,86 ml, 16,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (EtOAc/MeOH = 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título (4,22 g, >99% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,39 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,2, 6,9, 1,5 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 8,0, 6,3, 1,5 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 152**3-acetil-1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

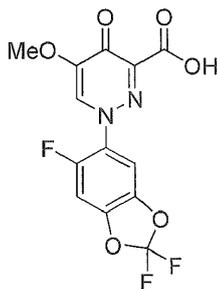
15 A una solución de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (4,22 g, 10,9 mmol) en THF (218 ml) se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 16,4 ml, 16,4 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl a -78 °C. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ solución acuosa, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título (3,48 g, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,36-7,46 (1H, m), 7,77-7,85 (1H, m), 7,89-7,99 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 153**4-metoxi-3-oxo-2-[(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)hidrazono]butanoato de metilo**

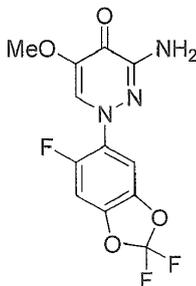
25 A una suspensión de 2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-amina (4,95 g, 25,9 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (25,9 ml) se añadió una solución de NaNO₂ (2,15 g, 31,1 mmol) en agua (5,2 ml) a 0 °C. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (3,35 ml, 25,9 mmol) y NaOAc (38,9 g) en EtOH (44 ml) se añadió la solución anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua, se disolvieron en EtOAc, se lavaron con salmuera y solución acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (6,31 g, 70% de rendimiento) como un sólido rojo: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,57-7,92 (2H, m), 12,32 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 154**5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

5 Una mezcla de 4-metoxi-3-oxo-2-[(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)hidrazono]butanoato de metilo (6,31 g, 18,1 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (63 ml) se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 5 0/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) y sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (1,53 g, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 155**Ácido 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

15 A una suspensión de 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,53 g, 4,27 mmol) en MeOH (17 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (8,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (8,5 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (1,18 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 7,98 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,79 (1H, s), 14,77 (1H, brs).

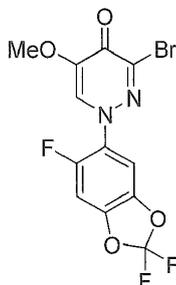
20 Ejemplo de referencia 156**3-amino-5-metoxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

25 Una mezcla de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (1,18 g, 3,42 mmol), DPPA (1,10 ml, 5,13 mmol) y Et_3N (0,715 ml, 5,13 mmol) en tolueno (12 ml) se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió solución acuosa de NaOH 8M (4,3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y se recrystalizó con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (704 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN

(DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,21 (2H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,33 (1H, s).

Ejemplo de referencia 157

3-bromo-5-metoxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



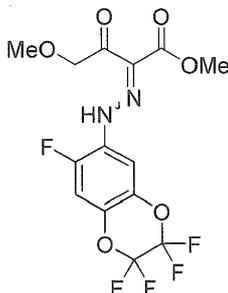
5

A una mezcla de nitrito de isoamilo (0,22 ml, 1,65 mmol) y CuBr₂ (0,17 g, 0,762 mmol) en DMF (2 ml) se añadió una mezcla de 3-amino-5-metoxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,635 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (145 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 7,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,5 Hz).

10

Ejemplo de referencia 158

4-metoxi-3-oxo-2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)hidrazono]butanoato de metilo



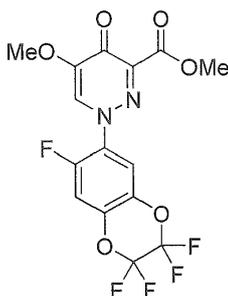
15

A una suspensión de 2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina (4,87 g, 20,2 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (20,2 ml) se añadió una solución de NaNO₂ (1,67 g, 24,2 mmol) en agua (4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (2,61 ml, 20,2 mmol) y NaOAc (30,3 g) en EtOH (34 ml) se añadió la solución anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua, se disolvieron en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (6,84 g, 85% de rendimiento) como un sólido rojo: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,66-7,93 (2H, m), 12,16 (1H, brs).

20

Ejemplo de referencia 159

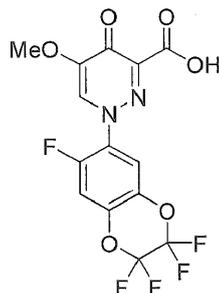
25 **5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**



Una mezcla de 4-metoxi-3-oxo-2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)hidrazono]butanoato de metilo (6,84 g, 17,2 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (68 ml) se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) y sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título (2,58 g, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 8,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 160

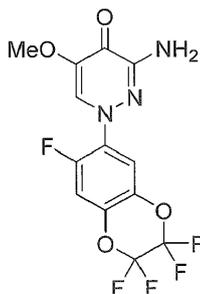
10 **Ácido 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**



15 A una solución de 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,58 g, 6,31 mmol) en MeOH (26 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (13 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (13 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (2,33 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 8,06 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,17 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,82 (1H, s), 14,66 (1H, brs).

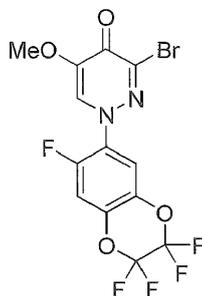
20 Ejemplo de referencia 161

3-amino-5-metoxi-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridazin-4(1H)-ona

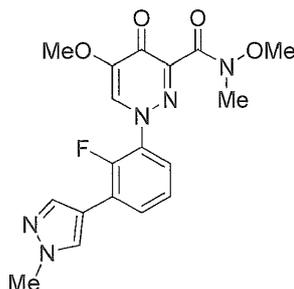


25 Una mezcla de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (2,33 g, 5,91 mmol), DPPA (1,90 ml, 8,86 mmol) y Et₃N (1,23 ml, 8,86 mmol) en tolueno (23 ml) se calentó hasta 100 °C durante 90 minutos. A la mezcla se añadió solución acuosa de NaOH 8M (7,4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (1,12 g, 53% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,24 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,5 Hz).

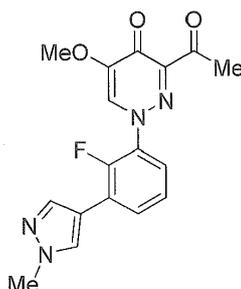
30

Ejemplo de referencia 162**3-bromo-5-metoxi-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 A una mezcla de nitrito de isoamilo (0,473 ml, 3,56 mmol) y CuBr_2 (367 mg, 1,64 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una
mezcla de 3-amino-5-metoxi-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridazin-4(1H)-ona (500 mg,
1,37 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla
se diluyó con agua y salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró al vacío, se
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100) y se cristalizó con
10 EtOH/hexano para dar el compuesto del título (381 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN
(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 8,02 (1H, d, J = 10,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 163**1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

15 Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (500 mg,
1,29 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (295 mg, 1,42 mmol), Na_2CO_3 (302 mg,
2,85 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74,5 mg, 0,0645 mmol) en DME (11,4 ml) y agua (2,9 ml) se calentó hasta reflujo durante
15 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 ,
se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (EtOAc/MeOH =
100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título (345 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN
20 (DMSO- d_6 , 300MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,35-7,44 (1H, m), 7,50-7,59 (1H,
m), 7,84-7,94 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,58 (1H, s).

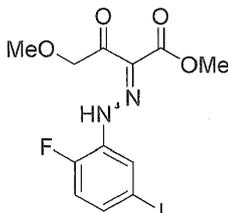
Ejemplo de referencia 164**3-acetil-1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

25 A una solución de 1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-
carboxamida (345 mg, 0,890 mmol) en THF (100 ml) se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 2,67 ml, 2,67 mmol) a -78
°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78 °C durante 100 minutos. La reacción se desactivó con solución acuosa
saturada de NH_4Cl a -78 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío

y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título (243 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ ppm 2,51 (3H, brs), 3,81 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,38-7,46 (1H, m), 7,54-7,64 (1H, m), 7,86-7,95 (1H, m, J = 15,0, 1,7 Hz), 7,98 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,9 Hz).

5 Ejemplo de referencia 165

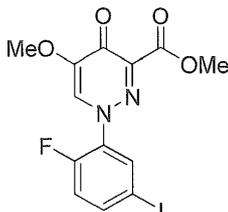
2-[(2-fluoro-5-yodofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo



A una suspensión de 2-fluoro-5-yodoanilina (9,83 g, 41,5 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (83,0 ml) se añadió una solución de NaNO_2 (3,43 g, 49,8 mmol) en agua (8,3 ml) a 0 °C. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (5,37 ml, 41,5 mmol) y NaOAc (124 g) en EtOH (70 ml) se añadió la solución anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua, se disolvieron en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (14,2 g, 87% de rendimiento) como un sólido rojo: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ ppm 3,31 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,03-7,41 (1H, m), 7,43-7,66 (1H, m), 7,85-8,07 (1H, m), 12,20 (1H, brs).

15 Ejemplo de referencia 166

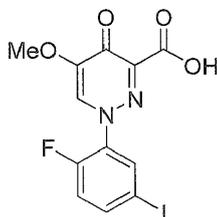
1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo



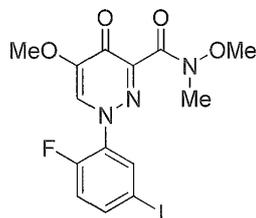
Una mezcla de 2-[(2-fluoro-5-yodofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (14,2 g, 35,9 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (142 ml) se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta 0 °C. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con hexano y se secaron para dar el compuesto del título (11,3 g, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,37 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,90-8,01 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,55 (1H, s).

Ejemplo de referencia 167

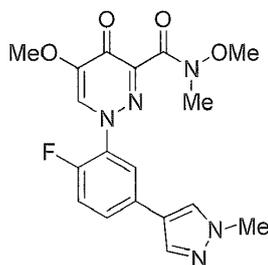
Ácido 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



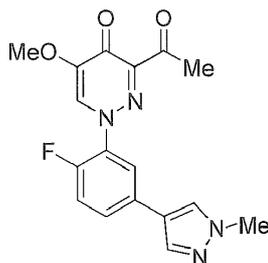
A una suspensión de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (11,3 g, 28,1 mmol) en MeOH (112 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 1M (56 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (56 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (9,96 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,42 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 8,00 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,85 (1H, s), 14,86 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 168**1-(2-fluoro-5-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

5 Una mezcla de ácido 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (9,96 g, 25,5 mmol) y CDI (4,55 g, 28,1 mmol) en THF (200 ml) se calentó hasta 40 °C durante 30 minutos y 50 °C durante 90 minutos. A la mezcla se añadió DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 70 minutos. A la solución se añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (3,74 g, 38,3 mmol) y i-Pr2NEt (6,67 ml, 38,3 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 20/80 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 0/100) y se trituró con MeOH/EtOH/hexano para dar el compuesto del título (9,11 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz), δ ppm 3,24 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,36 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 7,4, 2,1 Hz), 8,53 (1H, s).

15 Ejemplo de referencia 169**1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

20 Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (500 mg, 1,15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (264 mg, 1,27 mmol), Na₂CO₃ (268 mg, 2,53 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (66,4 mg, 0,0575 mmol) en DME (10,1 ml) y agua (2,5 ml) se calentó hasta reflujo durante 14 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con agua, salmuera y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 60/40) para dar el compuesto del título (267 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,51 (1H, dd, J = 10,4, 8,9 Hz), 7,73-7,80 (1H, m), 7,89-7,97 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,58 (1H, s).

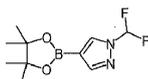
Ejemplo de referencia 170**3-acetil-1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

30 A una mezcla de 1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (267 mg, 0,687 mmol) en THF (80 ml) se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 2,06 ml, 2,06 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 0,687 ml, 0,687

mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 1,37 ml, 1,37 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl a -78 °C. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título (201 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 2,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,53 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 7,92-8,00 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 171

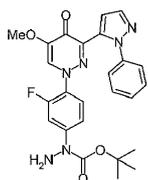
Éster pinacol de ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-borónico



Una suspensión de éster pinacol de ácido 1H-pirazol-4-borónico (5,16 g, 26,6 mmol), CF₂ClCO₂Na (4,86 g, 31,9 mmol), y 18-corona-6 (1,41 g, 5,32 mmol) en CH₃CN (100 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt para dar el compuesto del título (3,03 g, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (12H, s), 7,22 (1H, t, J = 60,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, s).

Ejemplo de referencia 172

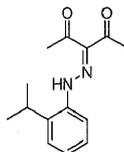
1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}hidrazinacarboxilato de terc-butilo



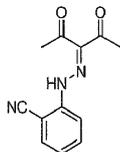
Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (2,44 g, 5,0 mmol), carbazato de terc-butilo (0,727 g, 5,5 mmol), CuI (0,0095 g, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (0,072 g, 0,4 mmol), y Cs₂CO₃ (2,28 g, 7,0 mmol) en DMF (25 ml) se agitó durante 5 horas a 100 °C bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt tres veces. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (2,04 g, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 163-165 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,58 (9H, s), 3,90 (3H, s), 4,36 (2H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, dd, J = 2,3, 14,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₅H₂₅FN₆O₄: C, 60,97; H, 5,12; N, 17,06. Experimental: C, 61,20; H, 5,13; N, 16,81.

Ejemplo de referencia 173

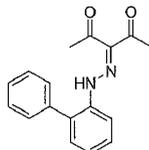
3-{[2-(1-metiletil)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona



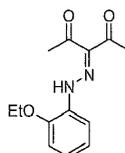
Se añadió 2-(1-metiletil)anilina (2,00 g, 14,81 mmol) a una solución de 12 ml de ácido fosfórico (85%) y 8 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (1,23 g, 17,78 mmol) en 4 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de potasio (4,35 g, 44,43 mmol) y acetilacetona (1,92 g, 19,25 mmol) en 80 ml de etanol y 20 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (0,98 g, 27% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,52 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,12-3,21 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,77-8,00 (1H, m), 15,23 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 174**2-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzonitrilo**

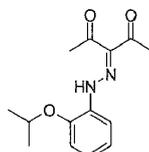
5 Se añadió 2-aminobenzonitrilo (5,00 g, 42,37 mmol) a una solución de 30 ml de ácido fosfórico (85%) y 20 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (3,50 g, 50,78 mmol) en 10 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de potasio (12,45 g, 127,11 mmol) y acetilacetona (5,51 g, 55,08 mmol) en 80 ml de etanol y 48 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (4,00 g, 41% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,21-7,25 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 15,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 175**3-(bifenil-2-ilhidrazono)pentano-2,4-diona**

15 Se añadió bifenil-2-amina (500 mg, 2,96 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (254 mg, 3,55 mmol) en 1 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de potasio (870 mg, 8,88 mmol) y acetilacetona (385 mg, 3,85 mmol) en 60 ml de etanol y 32 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (420 mg, 51% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (3H, s), 2,52 (3H, s), 7,29-7,60 (9H, m), 14,63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 176**3-[(2-etoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

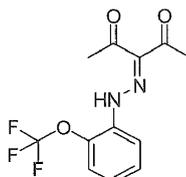
25 Se añadió 2-etoxianilina (2,00 g, 14,60 mmol) a una solución de 12 ml de ácido fosfórico (85%) y 8 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (1,21 g, 17,52 mmol) en 10 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de potasio (4,29 g, 43,80 mmol) y acetilacetona (1,90 g, 18,98 mmol) en 60 ml de etanol y 25 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (2,00 g, 55% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,57 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,53 (3H, s), 2,63 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,03-7,07 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,74-7,84 (2H, m), 14,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 177**3-[[2-(1-metiletoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 Se añadió 2-(1-metiletoxi)anilina (1,00 g, 6,62 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (0,55 g, 7,95 mmol) en 2 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una solución de acetato de potasio (1,95 g, 19,86 mmol) y acetilacetona (0,86 g, 8,61 mmol) en 40 ml de etanol y 10 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (0,53 g, 30% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,28-1,41 (6H, m), 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 4,53-4,59 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 15,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 178

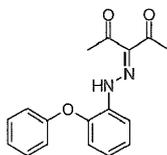
3- {[2-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona



10 Se añadió 2-(trifluorometoxi)anilina (1,00 g, 5,64 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (389 mg, 5,64 mmol, 1,0 equivalente) en 2 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de potasio (1,66 g, 16,92 mmol) y acetilacetona (564 mg, 5,64 mmol) en 80 ml de etanol y 48 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (1,3 g, 80% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,54 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 14,86 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 179

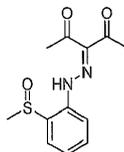
3-[(2-fenoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona



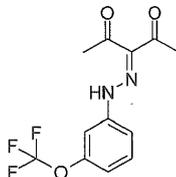
20 Se añadió 2-fenoxianilina (2,00 g, 10,81 mmol) a una solución de 12 ml de ácido fosfórico (85%) y 8 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (0,90 g, 12,97 mmol) en 2 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de potasio (3,18 g, 32,43 mmol) y acetilacetona (1,40 g, 14,05 mmol) en 80 ml de etanol y 48 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (1,00 g, 31% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,26-7,88 (9H, m), 14,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 180

3-[[2-(metilsulfinil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona

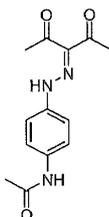


30 Se añadió 2-(metilsulfinil)anilina (0,50 g, 3,22 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (0,27 g, 3,87 mmol) en 2 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de potasio (0,95 g, 9,66 mmol) y acetilacetona (0,42 g, 4,19 mmol) en 80 ml de etanol y 48 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (0,66 g, 77% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,07 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,64 (3H, s), 7,29-7,87 (4H, m), 15,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 181**3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

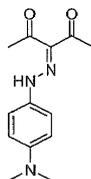
5 3-(trifluorometoxi)anilina (1,00 g, 5,64 mmol) se añadió a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C, seguido por nitrito de sodio (389 mg, 5,64 mmol) en 2 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de potasio (1,66 g, 16,92 mmol) y acetilacetona (564 mg, 5,64 mmol) en 80 ml de etanol y 48 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (1,2 g, 74% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 14,59 (s, 1H).

10

Ejemplo de referencia 182**N-{4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]fenil}acetamida**

15 Se añadió N-(4-aminofenil)acetamida (1000 mg, 6,66 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente, ésta se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio sólido (460 mg, 6,66 mmol) durante 10 minutos. Se añadió un pequeño trozo de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de 2,4-pentanodiona (666 mg, 6,66 mmol) y acetato de potasio (40 g) en etanol (400 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, y después se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1400 mg, 80% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,22 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,22 (1H, brs), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 14,84 (1H, s).

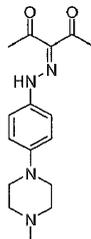
20

Ejemplo de referencia 183**3-[[4-(dimetilamino)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

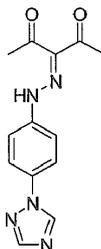
25 Se añadió N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina (500 mg, 3,67 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente, la misma se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio (253 mg, 3,67 mmol) durante 10 minutos. Se añadió un pequeño trozo de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de 2,4-pentanodiona (367 mg, 3,67 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, y después se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (870 mg, 96% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,89 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,77-7,83 (4H, m), 14,80 (1H, brs).

30

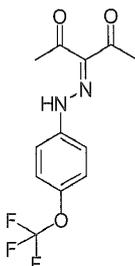
35

Ejemplo de referencia 184**3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

5 Se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1000 mg, 5,24 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente, la misma se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio (361 mg, 5,24 mmol) durante 10 minutos. Se añadió un pequeño trozo de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de 2,4-pentanodiona (524 mg, 5,24 mmol) y acetato de potasio (30 g) en etanol (400 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, y después se añadió s 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (610 mg, 39% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,40 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,25 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,6 Hz), 15,08 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 185**3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

15 Se añadió 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (500 mg, 3,12 mmol) a una solución de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla llegó a temperatura ambiente, la misma se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio (216 mg, 3,12 mmol) durante 10 minutos. Se añadió un pequeño trozo de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de 2,4-pentanodiona (312 mg, 3,12 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, y después se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg, 71% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,54 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,54 (1H, s), 14,76 (1H, s).

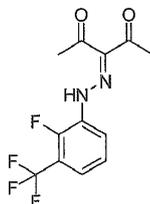
Ejemplo de referencia 186**3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

30 Se añadió 4-(trifluorometoxi)anilina (1,00 g, 6,9 mmol) a una solución de 6 ml de ácido fosfórico (85%) y 4 ml de ácido nítrico (65%) a -6°C, seguido por nitrito de sodio (0,601 g, 8,7 mmol, 1,2 equivalente) en 10 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de potasio (2,028 g, 20,7 mmol, 3,0 equivalentes) y acetilacetona (0,8 ml, 7,0 mmol, 1,0 equivalente) en 20 ml de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtró, se extrajo

con AcOEt, se lavó con salmuera y se secó para dar el producto crudo (1,58 g, 88% de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 14,69 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 187

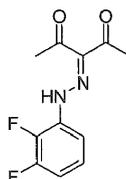
5 3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona



A una solución de 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (1,0 g, 5,58 mmol) en 8 ml de ácido acético y 1,3 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (462 mg, 6,69 mmol) en 2,1 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (1,37 g, 16,8 mmol) y acetilacetona (726 mg, 7,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/ H_2O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (900 mg, 55% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 14,66 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 188

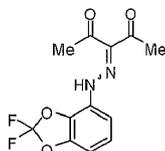
15 3-[(2,3-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona



A una solución de 2,3-difluoroanilina (1,0 g, 7,75 mmol) en 11,1 ml de ácido acético y 1,69 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (600 mg, 9,3 mmol) en 2,7 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato de sodio (1,78 g, 21,7 mmol, 3,0 equivalentes) y acetilacetona (1 g, 10 mmol, 1,3 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/ H_2O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (900 mg, 48% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 14,64 (s, 1H).

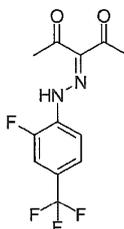
Ejemplo de referencia 189

25 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)hidrazono]pentano-2,4-diona

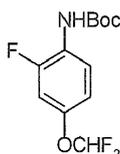


Una solución de nitrito de sodio (0,96 g, 14 mmol) en H_2O (5 ml) se añadió en gotas a una solución de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-amina (2,0 g, 12 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (12 ml, 72 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, la mezcla se añadió a una suspensión de 2,4-pentanodiona (1,2 ml, 12 mmol) y acetato de sodio (5,9 g, 72 mmol) en MeOH (20 ml) preenfriado a 0 °C. El precipitado formado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se disolvió en AcOEt. La solución orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,0 g, 90% de rendimiento) como cristales naranjas: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,63 (3H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 14,56 (1H, brs).

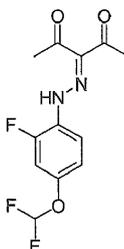
35

Ejemplo de referencia 190**3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (1,0 g, 5,58 mmol) en 8 ml de ácido acético y 1,3 ml de solución
concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (462 mg, 6,69 mmol) en 2,1 ml de agua a 0 °C, y la
mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (1,37 g, 16,8
mmol, 3,0 equivalentes) y acetilacetona (726 mg, 7,26 mmol, 1,3 equivalente) La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del
título (720 mg, rendimiento 44%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,42-7,50 (m, 2H),
10 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 14,56 (s, 1H).

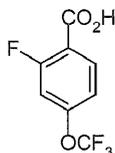
Ejemplo de referencia 191**[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo**

15 Una solución de ácido 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoico (1 g, 4,85 mmol), DPPA (1,6 g, 5,83 mmol) y Et₃N (0,59 g,
5,83 mmol) en 16 ml de t-BuOH se sometió a reflujo durante 4 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió
en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo
presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (petro
éter/AcOEt = 4/1) para obtener el compuesto del título (850 mg, rendimiento 63%) como un sólido amarillo: ¹H RMN
20 (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,53 (s, 9H), 6,44 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,37-7,41 (m,
1H).

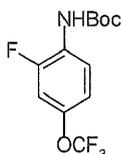
Ejemplo de referencia 192**3-[[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]hidrazono]pentano-2,4-diona**

25 Una solución de [4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo (850 mg, 3,07 mmol) en 300 ml de HCl en
AcOEt se agitó durante toda la noche y se concentró bajo presión reducida.

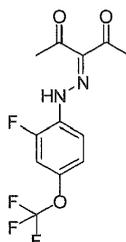
A una solución del residuo en 5,5 ml de ácido acético y 0,9 ml de solución concentrada de hidrocioruro, se añadió en
gotas nitrito de sodio (239 mg, 3,39 mmol) en 1,4 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora.
Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (703 mg, 8,47 mmol, 3,0 equivalentes) y
acetilacetona (367 mg, 3,67 mmol, 1,3 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se
30 filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (300 mg, 37% de
rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,51 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 6,95-7,04 (m,
2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 14,70 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 193**Ácido 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico**

- 5 Una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (8 g, 30,8 mmol) en 170 ml de THF se enfrió hasta -40 °C, y después se inyectó i-PrMgBr (0,4 mol/L en THF, 91 ml). Después de agitarse durante 3 horas, se inyectó CO₂ durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se lavó con solución acuosa de HCl 1M, se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se lavó con petro éter para dar el compuesto del título (6 g, 87% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,05-7,12 (m, 2H), 8,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

10 Ejemplo de referencia 194**[2-fluoro4-(trifluorometoxi)fenil]carbamato de terc-butilo**

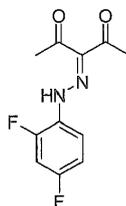
- 15 Una solución de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico (3 g, 13,4 mmol), DPPA (4,4 g, 16,1 mmol) y Et₃N (1,63 g, 16,1 mmol) en 130 ml de t-BuOH se sometió a reflujo durante 4 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (petro éter/AcOEt = 4/1) para obtener el compuesto del título (2 g, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 (s, 9H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 195**20 3-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

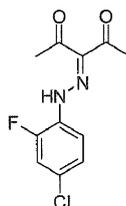
Una solución de [2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]carbamato de terc-butilo (2 g, 6,8 mmol) en 300 ml de HCl en AcOEt se agitó durante 3 horas a 0 °C y se concentró bajo presión reducida.

- 25 A una solución del residuo en 20 ml de ácido acético y 3,5 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (507 mg, 7,34 mmol) en 5 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (1,5 g, 18,3 mmol, 3,0 equivalentes) y acetilacetona (793 mg, 7,93 mmol, 1,3 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (920 mg, 50% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 14,65 (s, 1H).

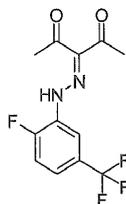
30

Ejemplo de referencia 196**3-[(2,4-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

5 A una solución de 2,4-difluoroanilina (1,0 g, 7,75 mmol) en 11,1 ml de ácido acético y 1,69 ml de solución
 concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (600 mg, 9,3 mmol) en 2,7 ml de agua a 0 °C, y la
 mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadió en gotas una mezcla de acetato
 de sodio (1,78 g, 21,7 mmol) y acetilacetona (1 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2
 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (550 mg, 30%
 10 de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H),
 14,72 (s, 1H).

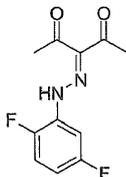
Ejemplo de referencia 197**3-[(4-cloro-2-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

15 A una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (1 g, 6,87 mmol) en 9,8 ml de ácido acético y 1,6 ml de solución
 concentrada de hidrocioruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (568 mg, 8,24 mmol) en 2,6 ml de agua a 0 °C, y la
 mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (1,69 g, 20,6
 mmol) y acetilacetona (893 mg, 8,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se
 lavó con agua, EtOH/H₂O (1/1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (1 g, 57% de rendimiento): ¹H
 RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 14,64 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 198**3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]hidrazono}pentano-2,4-diona**

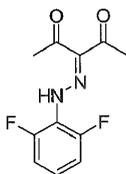
25 Se añadió 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (2,00 g, 15,6 mmol) a una solución de 15,6 ml de HOAc y 2,6 ml de HCl
 concentrado, se agitó, seguido por nitrito de sodio (0,925 g, 13,4 mmol) en 4 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla
 se agitó a 0 °C durante 60 minutos. Después se añadieron en gotas acetato de potasio (3,28 g, 3,5 mmol) y
 acetilacetona (1,83 ml, 14,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró. El
 precipitado se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida
 para dar el compuesto del título (2,06 g, 64% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,64
 (s, 3H), 7,26-6,30 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 14,62 (s, 1H).

30

Ejemplo de referencia 199**3-[(2,5-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

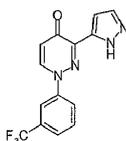
5 Se añadió 2,5-difluoroanilina (2,10 g, 15,5 mmol) a una solución de 21,6 ml de HOAc y 3,6 ml de HCl concentrado, se agitó, seguido por nitrito de sodio (1,28 g, 18,6 mmol) en 6 ml de agua en gotas a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos. Después se añadieron en gotas acetato de potasio (4,56 g, 46,5 mmol) y acetilacetona (2,07 ml, 20,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró. El precipitado se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo (4,00 g, 67% de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,79-6,83 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 14,57 (s, 1H)

10

Ejemplo de referencia 200**3-[(2,6-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

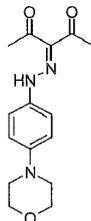
15 A una solución de 2,6-difluoroanilina (1,0 g, 7,75 mmol) en 11,1 ml de ácido acético y 1,69 ml de solución concentrada de hidrócloruro, se añadió en gotas nitrito de sodio (600 mg, 9,3 mmol) en 2,7 ml de agua a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se añadieron acetato de sodio (1,78 g, 21,7 mmol) y acetilacetona (1 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua, EtOH/H₂O (1:1) y hexano, y se secó para dar el compuesto del título (400 mg, 21% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,43 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 1H), 14,42 (s, 1H).

20

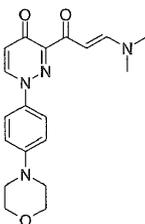
Ejemplo de referencia 201**3-(1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

25 Una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (2,70 g, 8 mmol) y NH₂NH₂·H₂O (1,94 ml, 40 mmol) en MeOH (25 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (0,969 g, 40% de rendimiento) como un sólido blancuzco: mp 192-194 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,83-7,89 (1H, m), 7,91-7,93 (1H, m), 8,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 12,85 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 307 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₁₄H₉F₃N₄O: C, 54,91; H, 2,96; N, 18,29. Experimental: C, 54,92; H, 2,99; N, 18,33.

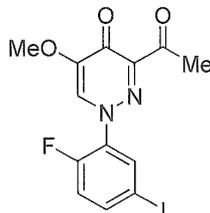
30

Ejemplo de referencia 202**3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona**

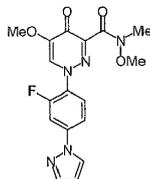
5 Se añadió 4-morfolin-4-ilanilina (653 mg, 3,67 mmol) a una mezcla de 3 ml de ácido fosfórico (85%) y 2 ml de ácido nítrico (65%) a -6 °C. Cuando la mezcla resultante llegó a temperatura ambiente, la misma se enfrió hasta -6 °C y se añadió nitrito de sodio (253 mg, 3,67 mmol) durante 10 minutos. Se añadió un pequeño trozo de hielo (50 g) en la solución. La mezcla se añadió a 0 °C a una suspensión de 2,4-pentanodiona (367 mg, 3,67 mmol) y acetato de potasio (20 g) en etanol (250 ml). La solución se agitó durante 15 minutos, y después se añadió a 250 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (870 mg, 82% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,50 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,15-3,18 (4H, m), 3,80-3,83 (4H, m), 6,98-7,03 (2H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 14,37 (1H, s).

Ejemplo de referencia 203**3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

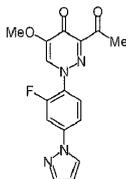
15 Se disolvió 3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 1,73 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,85-2,90 (3H, m), 3,10-3,14 (3H, m), 3,18-3,21 (4H, m), 3,85-3,88 (4H, m), 5,63-5,66 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,45-7,48 (2H, m), 7,72 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 204**3-acetil-1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

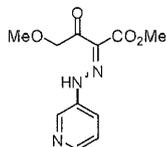
25 A una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (4,33 g, 10,0 mmol) en THF (1,0 L) se añadió MeMgBr (1,0 M en THF, 20,0 ml, 20,0 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl a -78 °C. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/50 a 0/100 y EtOAc/MeOH = 100/0 a 0/100) y se trituró con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (3,58 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,38 (1H, dd, J = 11,0, 8,7 Hz), 7,95 (1H, ddd, J = 8,7, 4, 5, 2,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 205**1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

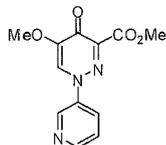
5 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,73 g, 4 mmol), pirazol (0,408 g, 6 mmol), Cu₂O (0,057 g, 0,4 mmol), salicilaldoxima (0,219 g, 1,6 mmol), y Cs₂CO₃ (2,60 g, 8 mmol) en CH₃CN (8 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (0,370 g, 25% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 187-189 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,40 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,55 (1H, dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,71-7,77 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para C₁₇H₁₆FN₅O₄: C, 54,69; H, 4,32; N, 18,76. Experimental: C, 54,58; H, 4,40; N, 18,67.

Ejemplo de referencia 206**15 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

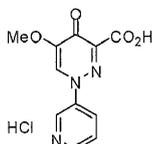
20 Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 2,8 ml, 2,8 mmol) a -78 °C a una solución de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (351 mg, 0,94 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (223 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,56 (1H, dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,71-7,79 (4H, m), 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para C₁₆H₁₃FN₄O₃: C, 58,54; H, 3,99; N, 17,07. Experimental: C, 58,42; H, 4,01; N, 16,98.

Ejemplo de referencia 207**4-metoxi-3-oxo-2-(piridin-3-ilhidrazono)butanoato de metilo**

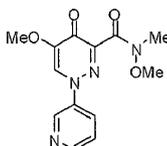
30 Una solución de 3-aminopiridina (20 g, 210 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (200 ml, 1200 mmol) se enfrió con baño con hielo. A la solución se añadió en gotas una solución de nitrito de sodio (18 g, 260 mmol) en agua (40 ml). Después de agitar a 0 °C durante 5 minutos, la mezcla se añadió a una mezcla de acetato de sodio (130 g, 1300 mmol) y 4-metoxiacetoacetato de metilo (28 ml, 210 mmol) en EtOH (300 ml) y agua (150 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con AcOEt (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 ml x 3) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (52 g, 97% de rendimiento) como un aceite marrón: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,50 (3H x 1/2, s), 3,51 (3H x 1/2, s), 3,89 (3H x 1/2, s), 3,93 (3H x 1/2, s), 4,67 (2H x 1/2, s), 4,70 (2H x 1/2, s), 7,35-7,43 (1H, m), 7,67-7,74 (1H x 1/2, m), 7,84-7,91 (1H x 1/2, m), 8,41-8,49 (1H, m), 8,64-8,71 (1H, m), 12,90 (1H x 1/2, s), 14,76 (1H x 1/2, brs).

Ejemplo de referencia 208**5-metoxi-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

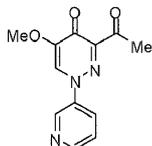
5 Una mezcla de 4-metoxi-3-oxo-2-(piridin-3-ilhidrazono)butanoato de metilo (52 g, 210 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (80 ml, 600 mmol) se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se permitió que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y permaneció a temperatura ambiente durante toda la noche. Los cristales formados se recolectaron por filtración y se lavaron con AcOEt para dar el compuesto del título (35 g, 64% de rendimiento) como cristales amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,98 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,48-7,54 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, ddd, $J = 8,4, 2,6, 1,5$ Hz), 8,71 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,93 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

10 Ejemplo de referencia 209**hidrocloruro de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico**

15 Una solución de 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,7 mmol) en solución acuosa de HCl 6M (20 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,1 g, 95% de rendimiento) como cristales blancuzcos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,78 (1H, dd, $J = 8,7, 4,5$ Hz), 8,36-8,42 (1H, m), 8,79 (1H, dd, $J = 4,5, 1,1$ Hz), 9,02 (1H, s), 9,15 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 210**N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida**

20 Una mezcla de hidrocloruro de ácido 5-metoxi-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (1,0 g, 3,5 mmol), hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0,52 g, 5,3 mmol), TEA (1,5 ml, 11 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,2 g, 3,9 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice básico (0/100-20/80 MeOH/AcOEt) para dar el compuesto del título (0,81 g, 79% de rendimiento) como cristales blancos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,48 (1H, dd, $J = 8,3, 4,5$ Hz), 7,97 (1H, s), 8,00-8,05 (1H, m), 8,67 (1H, dd, $J = 4,5, 1,3$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

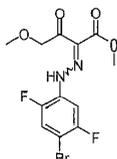
Ejemplo de referencia 211**30 3-acetil-5-metoxi-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona**

35 A una solución de N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,40 g, 1,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió en gotas MeMgBr 1 M en THF (3,0 ml, 3,0 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, la mezcla se desactivó con agua (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre CHCl_3 (25 ml) y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo

presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g, 62% de rendimiento) como cristales amarillos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,70 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,49-7,56 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,01-8,08 (1H, m), 8,72 (1H, dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz), 8,95 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 212

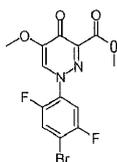
5 2-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo



10 Una solución de NaNO_2 (7,9 g, 115 mmol) en H_2O (20 ml) se añadió en gotas a 0°C a una mezcla de 4-bromo-2,5-difluoroanilina (20 g, 96 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (96 ml, 576 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (12,4 ml, 96 mmol) y NaOAc (34 g, 576 mmol) en MeOH (165 ml) preenfriado a 0°C . El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (37 g, 100% de rendimiento) como un sólido rojo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,34 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,70 (1H, dd, $J = 9,7, 7,0$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 10,6, 6,1$ Hz), 12,16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 213

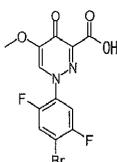
15 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo



20 Una solución de 2-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (33 g, 90 mmol) en N,N -dimetilformamida dimetil acetal (72 ml) se agitó a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadieron MeOH y gel de sílice. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/ AcOEt (1/0 a 0/1) y después AcOEt/MeOH (4/1) para dar el compuesto del título (27,9 g, 83% de rendimiento) como una goma marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 8,01 (1H, dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 9,8, 6,0$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 1,5$ Hz). LC-MS (ESI) m/z 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 214

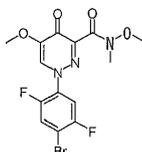
25 Ácido 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



30 Una solución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (25 g, 68 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (68 ml) en EtOH (68 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y la solución acuosa resultante se acidificó por solución acuosa de HCl 6M (12 ml). El precipitado se recolectó por filtración y se sometió a azeotropía con tolueno para dar el compuesto del título (25 g, 100% de rendimiento) como un sólido marrón: LC-MS (ESI) m/z 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 215

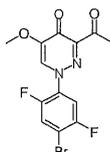
1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)- N,N -dimetoxi- N -metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (25 g, 83 mmol), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (8,9 g, 91 mmol), HOBT (12 g, 91 mmol), trietilamina (24 ml, 174 mmol) y WSC (17 g, 91 mmol) en DMF (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con Hexano/AcOEt (1/0 a 0/1) y después AcOEt/MeOH (10/1) para dar el compuesto del título (11 g, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo: LC-MS (ESI) m/z 405 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 216

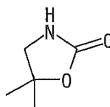
3-acetil-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



Una solución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (5,0 g, 12 mmol) en THF (100 ml) se añadió en gotas a MeMgBr (1,0 M en THF, 50 ml, 50 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (70 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,6 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 8,03 (1H, dd, J = 8,9, 6,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 10,0, 6,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 360 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 217

5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona



La mezcla de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,03 g, 11,6 mmol) y CDI (1,87 g, 11,6 mmol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después que se evaporó el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/ hexano = 25%-100%) para dar el compuesto del título (1,13 g, 85% de rendimiento) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,48 (6H, s), 3,35 (2H, s), 5,86 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 218

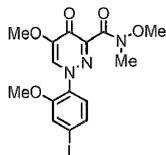
4-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-ona



Una solución de 1-(aminometil)ciclopropanol (0,58 g, 6,7 mmol) y CDI (1,1 g, 6,7 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (25/75-70/30 AcOEt/hexano) para dar el compuesto del título (0,42 g, 56% de rendimiento) como cristales blancos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,68-0,75 (2H, m), 1,20-1,27 (2H, m), 3,68 (2H, s), 5,48 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 219

1-(4-yodo-2-metoxifenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



Una solución de NaNO₂ (24,8 g, 360 mmol) en H₂O (75 ml) se añadió en gotas a 0 °C a una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (71,1 g, 300 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (300 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (43,8 g, 300 mmol) y

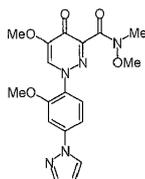
NaOAc (147,6 g, 1,8 moles) en MeOH (600 ml) preenfriado a 0 °C. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, se secó en aire durante toda la noche. Una solución del producto en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (450 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se enjuagó con hexano/AcOEt (1/1). Los productos resultantes (54 g) se utilizaron en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una suspensión de los productos (54 g) en THF/MeOH (1/1, 400 ml) se añadió solución acuosa de NaOH al 10% (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la suspensión se añadió solución acuosa de HCl al 10% (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los precipitados se recolectaron por filtración y se enjuagaron con ¹Pr₂O. Los productos resultantes (45 g) se utilizaron en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una mezcla de los productos (45 g), hidrocloreuro de N-metoximetanamina (12,4 g, 127 mmol), HOBt (18,7 g, 138 mmol), WSC (26,5 g, 138 mmol) y Et₃N (48,2 ml, 346 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se dividió entre AcOEt y H₂O, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/MeOH = 100/0 a 95/5) para dar el compuesto del título (32,7 g, 20% de rendimiento) como un sólido blanco y 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (10 g, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,77 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 446 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 220

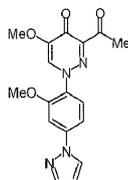
N,5-dimetoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



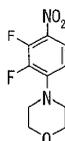
Una suspensión de 1-(4-yodo-2-metoxifenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (10,7 g, 24 mmol), pirazol (1,63 g, 24 mmol), Cu₂O (0,343 g, 2,4 mmol), salicilaldoxima (1,32 g, 9,6 mmol), y Cs₂CO₃ (15,6 g, 48 mmol) en CH₃CN (100 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt/THF (1/0-0/1) para dar el compuesto del título (6,32 g, 68% de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,53 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 221

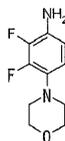
3-acetil-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona



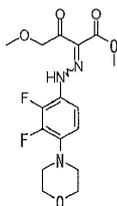
Se añadió en gotas MeMgBr (solución 1 M en THF, 50 ml, 50 mmol) a -78 °C a una solución de N,5-dimetoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (6,32 g, 16,4 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (1,53 g, 27% de rendimiento) como prismas de color amarillo pálido: mp 193-196 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,54 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77-7,78 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calculado para C₁₇H₁₆N₄O₄: C, 59,99; H, 4,74; N, 16,46. Experimental: C, 59,68; H, 5,00; N, 16,26.

Ejemplo de referencia 222**4-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)morfolina**

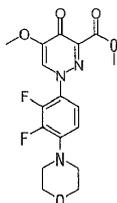
5 Una mezcla de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzoceno (4,0 ml, 35 mmol), morfolina (3,1 ml, 35 mmol), y K_2CO_3 (4,8 g, 35 mmol) en DMSO (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (11,5 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,09-3,51 (4H, m), 3,58-4,08 (4H, m), 6,98 (1H, ddd, J = 9,8, 8,1, 2,1 Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 9,9, 8,0, 2,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 245 $[M + H]^+$.

10 Ejemplo de referencia 223**2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilanilina**

15 Una mezcla de 4-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)morfolina (11,5 g, 47 mmol) y Pd-C al 10% (50% húmedo, 1,2 g) en EtOH (150 ml) se hidrogenó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró por celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de iPr_2O /AcOEt para dar el compuesto del título (8,7 g, 86% de rendimiento) como un polvo rojo pálido: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,77-2,95 (4H, m), 3,60-3,79 (4H, m), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, td, J = 9,0, 1,9 Hz), 6,62 (1H, td, J = 8,9, 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 215 $[M + H]^+$.

Ejemplo de referencia 224**20 2-[(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

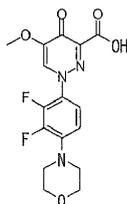
25 Una solución de $NaNO_2$ (3,4 g, 49 mmol) en H_2O (10 ml) se añadió en gotas a $0^\circ C$ a una mezcla de 2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilanilina (8,7 g, 41 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (41 ml, 244 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (5,2 ml, 41 mmol) y NaOAc (14,3 g, 244 mmol) en MeOH (40 ml) preenfriado a $0^\circ C$. La mezcla se ajustó hasta pH 7 con solución acuosa de NaOH 1M (200 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (4,7 g, 31 % de rendimiento) como un sólido rojo: LC-MS (ESI) m/z 372 $[M + H]^+$.

Ejemplo de referencia 225**30 1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

Una solución de 2-[(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (4,7 g, 13 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml) se agitó a 100 °C durante 80 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con $^1\text{Pr}_2\text{O}$ para dar el compuesto del título (4,1 g, 84% de rendimiento) como un polvo marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,13 (4H, dt, J = 4,4, 2,5 Hz), 3,49-4,05 (10H, m), 7,03 (1H, td, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,51 (1H, td, J = 8,5, 2,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 226

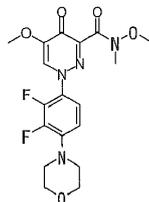
Ácido 1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



Una solución de 1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (4,1 g, 11 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (11 ml, 22 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (21 ml). El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,8 g, 98% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,06-3,23 (4H, m), 3,66-3,82 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,84-7,27 (1H, m), 7,36-7,74 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 1,1 Hz), 14,95 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 227

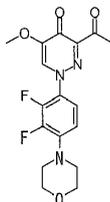
1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



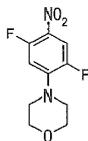
Una mezcla de ácido 1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (3,8 g, 10 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 g, 11 mmol), HOBt (1,5 g, 11 mmol), trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) y WSC (2,2 g, 11 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,3 g, 77% de rendimiento) como un sólido marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,05-3,18 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,68-4,02 (7H, m), 7,03 (1H, td, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,27-7,81 (1H, m), 8,50 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 228

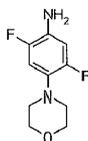
3-acetil-1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



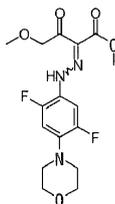
Una solución de 1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,1 g, 2,6 mmol) en THF (25 ml) se añadió en gotas a MeMgBr (1,0 M en THF, 11 ml, 11 mmol) a -78 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (11 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de $^1\text{Pr}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ para dar el compuesto del título (870 mg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,90-3,28 (4H, m), 3,64-4,01 (7H, m), 7,05 (1H, td, J = 8,9,2,3 Hz), 7,53 (1H, td, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 366 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 229**4-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)morfolina**

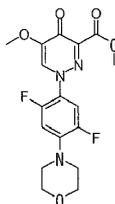
- 5 Una mezcla de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenzoceno (4,0 ml, 35 mmol), morfolina (3,1 ml, 35 mmol), y K_2CO_3 (4,8 g, 35 mmol) en DMSO (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (10 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,15-3,49 (4H, m), 3,50-3,90 (4H, m), 7,13 (1H, dd, J = 14,3, 7,5 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 13,6, 7,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 245 $[M + H]^+$.

10 Ejemplo de referencia 230**2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilanilina**

- 15 Una mezcla de 4-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)morfolina (11 g, 44 mmol) y 10% Pd-C (50% en húmero, 1,1 g) en EtOH (150 ml) se hidrogenó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró por celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de iPr_2O /AcOEt para dar el compuesto del título (8,6 g, 91% de rendimiento) como un polvo rojo pálido: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,66-2,95 (4H, m), 3,56-3,83 (4H, m), 5,00 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 13,8, 8,5 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 12,8, 8,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 215 $[M + H]^+$.

Ejemplo de referencia 231**20 2-[(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo**

- 25 Una solución de $NaNO_2$ (3,3 g, 48 mmol) en H_2O (10 ml) se añadió en gotas a 0 °C a una mezcla de 2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilanilina (8,6 g, 40 mmol) y solución acuosa de HCl 6M (40 ml, 240 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la solución acuosa resultante se añadió a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (5,2 ml, 40 mmol) y NaOAc (14 g, 240 mmol) en MeOH (40 ml) preenfriado a 0 °C. La mezcla se ajustó hasta pH 7 con solución acuosa de NaOH 1M (200 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (9,51 g, 64% de rendimiento) como un sólido rojo: LC-MS (ESI) m/z 372 $[M + H]^+$.

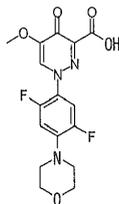
Ejemplo de referencia 232**30 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo**

- Una solución de 2-[(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (2,8 g, 7,5 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (18 ml) se agitó a 100 °C durante 80 minutos. Después de enfriar hasta

temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con $^i\text{Pr}_2\text{O}$ para dar el compuesto del título (2,7 g, 95% de rendimiento) como un polvo marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,12 (4H, dt, $J = 4,4, 2,5$ Hz), 3,48-4,31 (10H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 12,5, 7,6$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 12,5, 7,2$ Hz), 8,50 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo de referencia 233

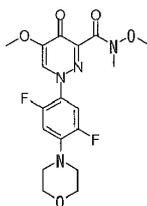
Ácido 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



Una solución de 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,7 g, 7,1 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (7,2 ml, 14,4 mmol) en EtOH (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa de HCl 1M (14 ml). El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,5 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,00-3,24 (4H, m), 3,67-3,82 (4H, m), 3,88 (3H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 12,7, 7,7$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 14,95 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 234

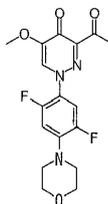
15 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,73 g, 7,5 mmol), HOBt (1,0 g, 7,5 mmol), trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) y WSC (1,4 g, 7,5 mmol) en DMF (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g, 58% de rendimiento) como un sólido marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,01-3,19 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,62-3,91 (7H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 12,7, 7,7$ Hz), 7,62-7,82 (1H, m), 8,48 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 235

25 3-acetil-1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



Una solución de 1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,51 g, 1,2 mmol) en THF (40 ml) se añadió en gotas a MeMgBr (1,0 M en THF, 5,0 ml, 5,0 mmol) a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1M (5,0 ml) a -78°C . La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (10/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (340 mg, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,91-3,21 (4H, m), 3,54-3,89 (7H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 12,7, 7,7$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 1,5$ Hz). LC-MS (ESI) m/z 366 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 1 (Comparativo)**3-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

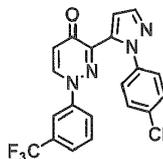
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 4-metilfenilhidrazina (237 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (108 mg, 27%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,33 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 397,15.; mp 164-165 °C.

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

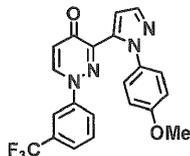
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidrazina (244 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido marrón pálido (119 mg, 30%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68(d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 401,14.; mp 130-131 °C.

Ejemplo 3 (Comparativo)**3-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

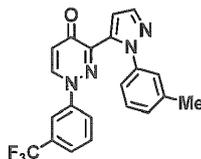
25 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 4-clorofenilhidrazina (269 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido marrón pálido (126 mg, 30%).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 417,08.; mp 166-167 °C.

Ejemplo 4 (Comparativo)**3-[1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

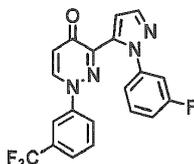
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 4-metoxifenilhidrazina (262 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (154 mg, 37%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 413,16.; mp 173-174 °C.

Ejemplo 5 (Comparativo)**3-[1-(3-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

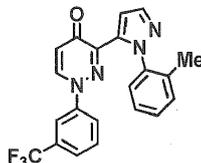
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 3-metilfenilhidrazina (237 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(3-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (84 mg, 21%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,31 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 397,18.; mp 142-143 °C.

Ejemplo 6 (Comparativo)**3-[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

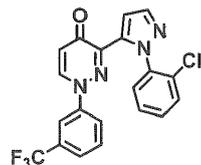
25 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (674 mg, 2,0 mmol) en etanol (200 ml) se añadieron hidrocloreuro de 3-fluorofenilhidrazina (488 mg, 3,0 mmol) y Et₃N (0,56 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (201 mg, 25%).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 401,14.; mp 104-105 °C.

Ejemplo 7 (Comparativo)**3-[1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

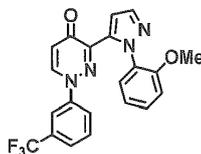
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-metilfenilhidrazina (237 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido rosa pálido (85 mg, 21%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,92 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 397,11.; mp 126-127 °C.

Ejemplo 8 (Comparativo)**3-1-(2-clorofenil)-1 H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

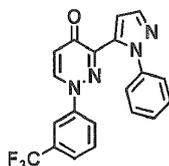
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (674 mg, 2,0 mmol) en etanol (200 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-clorofenilhidrazina (538 mg, 3,0 mmol) y Et₃N (0,56 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (280 mg, 34%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 7H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 417,08.; mp 139-140 °C.

Ejemplo 9 (Comparativo)**3-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

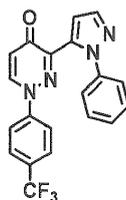
25 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-metoxifenilhidrazina (262 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido amarillo pálido (78 mg, 19%).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,46 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 413,16.; mp 146-147 °C.

Ejemplo 10 (Comparativo)**3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

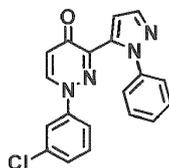
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (337 mg, 1,0 mmol) en etanol (100 ml) se añadió fenilhidrazina (163 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía HPLC preparativa proporcionó 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como un sólido gris (55 mg, 15%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH⁺) 383,15.; mp 156-157 °C.

Ejemplo 11 (Comparativo)**3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

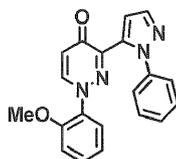
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 718 mg, 2,13 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (345 mg, 3,20 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 12% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 minutos) la pureza es >95%, Rt = 3,422 min; MS Calculada: 382, MS Experimental: 383 (M⁺+H).; mp 237-238 °C.

Ejemplo 12 (Comparativo)**1-(3-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

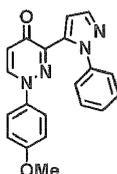
30 A una solución de 1-(3-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 573 mg, 1,89 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (306 mg, 2,84 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (125 mg, 19% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,71-6,74 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 6H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 minutos) la pureza es >95%, Rt = 3,150 min; MS Calculada: 348, MS Experimental: 349 (M⁺+H).; mp 146-147 °C.

Ejemplo 13 (Comparativo)**1-(2-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

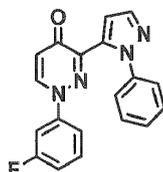
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 639 mg, 2,14 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (347 mg, 3,21 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (35 mg, 5% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,37 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 6H), 7,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 minutos) la pureza es >95%, Rt = 2,589 min; MS Calculada: 344, MS Experimental: 345 (M⁺+H); mp 153-154 °C.

Ejemplo 14 (Comparativo)**15 1-(4-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 640 mg, 2,14 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (347 mg, 3,21 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (127 mg, 17% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,81 (s, 3H), 6,67-6,76 (m, 5H), 7,38-7,44 (m, 6H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,639 min; MS Calculada: 344, MS Experimental: 345 (M⁺+H); mp 179-180 °C.

Ejemplo 15 (Comparativo)**1-(3-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

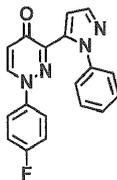
30 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 840 mg, 2,93 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (474 mg, 4,39 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (169 mg, 17% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,36-6,41 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,834 min; MS Calculada: 332, MS Experimental: 333 (M⁺+H); mp 170-171 °C.

Ejemplo 16 (Comparativo)**1-(2-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

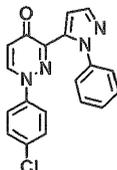
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-(2-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 776 mg, 2,70 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (438 mg, 4,10 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (278 mg, 31 % para las dos etapas) como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,39-6,46 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 7H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,634 min; MS Calculada: 332, MS Experimental: 333 (M⁺+H).; mp 124-125 °C.

Ejemplo 17 (Comparativo)**1-(4-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

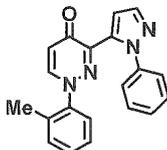
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-(4-fluorofenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 840 mg, 2,93 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (474 mg, 4,39 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (260 mg, 27% para las dos etapas) como un sólido marrón.

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,779 min; MS Calculada: 332, MS Experimental: 333 (M⁺+H).; mp 252-253 °C.

Ejemplo 18 (Comparativo)**1-(4-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

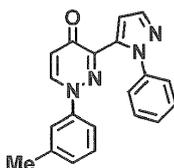
30 A una solución de 1-(4-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona (cruda, 764 mg, 2,52 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (408 mg, 3,78 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (70 mg, 8% para las dos etapas) como un sólido marrón.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,68-6,73 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 6,9, 2,4 Hz, 2H), 7,38-7,46 (m, 6H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,180 min; MS Calculada: 348, MS Experimental: 349 (M⁺+H).; mp 219-220 °C.

Ejemplo 19 (Comparativo)**1-(2-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

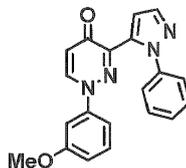
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 1298 mg, 4,59 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (744 mg, 6,89 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (180 mg, 12% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,01 (s, 3H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 7H), 7,79-7,83 (m, 2H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,679 min; MS Calculada: 328, MS Experimental: 329 (M⁺+H); mp 120-121 °C.

Ejemplo 20 (Comparativo)**1-(3-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

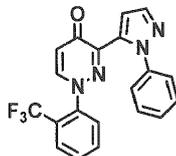
15 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 650 mg, 2,29 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (370 mg, 3,44 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (55 mg, 7% para las dos etapas) como un sólido marrón.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,32 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 6H), 7,81 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,972 min; MS Calculada: 328, MS Experimental: 329 (M⁺+H); mp 115-116 °C.

Ejemplo 21 (Comparativo)**1-(3-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

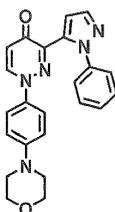
30 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(3-metoxifenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 640 mg, 2,14 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (347 mg, 3,21 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3-metoxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (106 mg, 14% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,753 min; MS Calculada: 344, MS Experimental: 345 (M⁺+H); mp 110-111 °C.

Ejemplo 22 (Comparativo)**3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

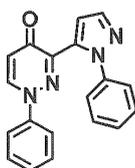
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 785 mg, 2,33 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (377 mg, 3,50 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (105 mg, 12% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 3H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,896 min; MS Calculada: 382, MS Experimental: 383 (M⁺+H).; mp 145-146 °C.

Ejemplo 23 (Comparativo)**15 1-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 1100 mg, 3,11 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (504 mg, 4,67 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (95 mg, 8% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,71-6,79 (m, 5H), 7,40-7,48 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,391 min; MS Calculada: 399, MS Experimental: 400 (M⁺+H).; mp 205-206 °C.

Ejemplo 24 (Comparativo)**1-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

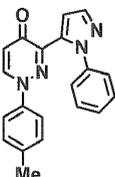
30 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-fenilpiridazin-4(1H)-ona (cruda 620 mg, 2,30 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (996 mg, 9,22 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (50 mg, rendimiento 7% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95%

CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,548 min; MS Calculada: 314, MS Experimental: 315 (M⁺+H).; mp 179-180 °C.

Ejemplo 25 (Comparativo)

1-(4-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-(4-metilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 600 mg, 2,12 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (916 mg, 8,48 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-metilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (50 mg, 7% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,34 (s, 3H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,789 min; MS Calculada: 328, MS Experimental: 329 (M⁺+H).; mp 182-183 °C.

15 Ejemplo 26 (Comparativo)

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

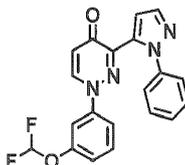


20 A una solución de 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 622 mg, 1,85 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (800 mg, 7,40 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (30 mg, 4% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,38 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 6H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,317 min; MS Calculada: 380, MS Experimental: 381 (M⁺+H).; mp 123-124 °C.

Ejemplo 27 (Comparativo)

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



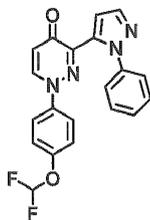
30 A una solución de 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]piridazin-4(1H)-ona (cruda, 993 mg, 2,96 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (480 mg, 4,44 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (160 mg, 14% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,31 (s, 0,25*1H), 6,49 (s, 0,5*1H), 6,62 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 0,25*1H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (dq, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72-7,48 (m, 6H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua

y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,027 min; MS Calculada: 380, MS Experimental: 381 (M⁺+H).; mp 159-160 °C.

Ejemplo 28 (Comparativo)

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



5

A una solución de 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 747 mg, 2,22 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (360 mg, 3,33 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (190 mg, 22% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

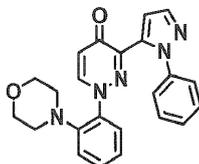
10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,35 (s, 0,25*1H), 6,54 (s, 0,5*1H), 6,72 (s, 0,25*1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 6H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,007 min; MS Calculada: 380, MS Experimental: 381 (M⁺+H).; mp 175-176 °C.

15

Ejemplo 29 (Comparativo)

1-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



20

A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(2-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda, 870 mg, 2,46 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (400 mg, 3,69 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (50 mg, 5% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

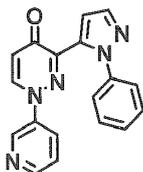
25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 6,45 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,641 min; MS Calculada: 399, MS Experimental: 400 (M⁺+H).; mp 200-201 °C.

30

Ejemplo 30 (Comparativo)

3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona



35

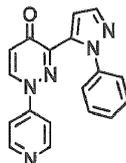
A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona (cruda 260 mg, 0,98 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (423 mg, 3,92 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se

secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona (60 mg, 19% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 6H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,872 min; MS Calculada: 315, MS Experimental: 316 (M⁺+H).; mp 176-177 °C.

Ejemplo 31 (Comparativo)

3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona

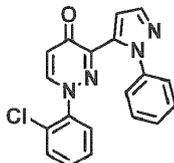


- 10 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona (cruda 158 mg, 0,58 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (253 mg, 2,34 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona (30 mg, 16% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,72-6,75 (m, 3H), 7,31-7,52 (m, 6H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,50-8,52 (m, 2H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,850 min; MS Calculada: 315, MS Experimental: 316 (M⁺+H).; mp 202-203 °C.

Ejemplo 32 (Comparativo)

- 20 **1-(2-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

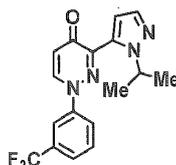


- 25 A una solución de 1-(2-clorofenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona (cruda, 636 mg, 2,10 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (907 mg, 8,40 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-clorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (60 mg, 8% para las dos etapas) como un gel rojo.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,27-7,40 (m, 6H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,662 min; MS Calculada: 348, MS Experimental: 349 (M⁺+H).; mp 138-139 °C.

Ejemplo 33 (Comparativo)

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

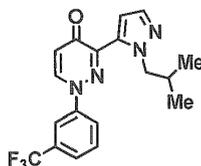


- 35 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (500 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron hidrocloreuro de isopropilhidrazina (246 mg, 2,2 mmol) y Et₃N (0,41 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 10/90 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/i-Pr₂O para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (323 mg, 63%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 4,84 - 5,07 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,04 - 8,13 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H). LC-MS (M^+) 348,55.; mp 183-184 °C.

Ejemplo 34 (Comparativo)

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

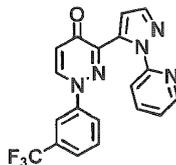


10 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (500 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-metilpropilhidrazina (274 mg, 2,2 mmol) y Et_3N (0,41 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 10/90 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/i-PrzO para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (289 mg, 54%).

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,12 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,74 - 7,93 (m, 2 H), 7,98 - 8,26 (m, 2 H), 8,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H). LC-MS (M^+) 362,77.; mp 120-121 °C.

Ejemplo 35 (Comparativo)

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



20 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (800 mg, 2,4 mmol) en etanol (20 ml) se añadieron 2-hidrazinapiridina (388 mg, 3,6 mmol) y Et_3N (0,66 ml, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío, se purificó por HPLC y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (460 mg, 51%).

25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,18 - 7,42 (m, 1 H), 7,60 - 8,10 (m, 7 H), 8,21 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). LC-MS (M^+) 383,82.; mp 189-190 °C.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Sepax HP-C18 (30 × 50 mm S-10 μm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

30 Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1,20 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,80 min (A/B = 0/100) → 7,90 min (A/B = 90/10) → 9,00 min (A/B = 90/10)

Velocidad de flujo: 70 ml/min

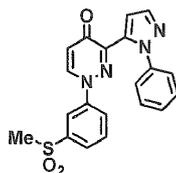
Detector: UV 220 nm

Concentración: 80 mg/ml

35 Volumen de inyección: 1250 μl

Ejemplo 36 (Comparativo)

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

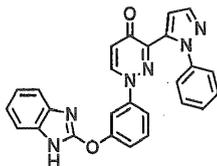


Una mezcla de 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona (0,727 g, 2,02 mmol) en ácido acético (25 ml, 80% en agua) se trató con permanganato de potasio (0,500 g, 3,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró directamente para eliminar ácido acético y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH = 7. Después de la extracción con acetato de etilo (3 × 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Cromatografía flash (sílice, cloruro de metileno a 94:6 cloruro de metileno : metanol), seguido por cristalización a partir de metanol y dos purificaciones por HPLC preparativa posteriores dieron 1-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,062 g, 8%) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,26 (s, 3H), 6,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 393 [M + H] $^+$; mp 199-200 °C.

Ejemplo 37 (Comparativo)

15 **1-[3-(1H-benzimidazol-2-iloxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

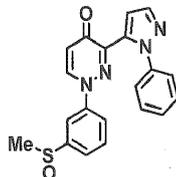


Una mezcla de 1-(3-hidroxifenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,113 g, 0,342 mmol) y 2-clorobenzimidazol (0,075 g, 0,49 mmol) en Et₃N (1 ml) se selló y se agitó a 120 °C durante 14 horas y después a 160 °C durante 64 horas. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado solución acuosa (40 ml), y después con hidróxido de sodio 2 N (3 × 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Cromatografía flash (sílice, cloruro de metileno a 1:19 metanol/cloruro de metileno) proporcionó 1-[3-(1H-benzimidazol-2-iloxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (33 mg, 18%) como un sólido amarillo claro.

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 12,43 (s, 1H); APCI MS m/z 447 [M + H] $^+$; mp 149-150 °C.

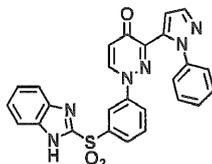
Ejemplo 38 (Comparativo)

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



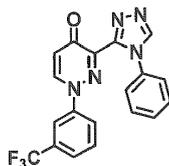
30 Una mezcla de 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona (0,180 g, 0,50 mmol), bicarbonato de sodio (0,168 g, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxisulfónico (0,140 g, 77%, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se desactivó con tiosulfato de sodio (10%, 30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Cromatografía flash (sílice, cloruro de metileno a 1:10 metanol/cloruro de metileno), seguido por HPLC preparativa dio 1-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (84 mg, 45%) como un sólido blanco.

40 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,85 (s, 3H), 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 8,00 (dt, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,11-8,12 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 377 [M + H] $^+$.

Ejemplo 39 (Comparativo)**1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

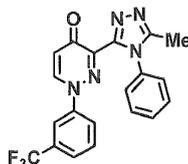
5 Una solución de una mezcla de 1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)piridazin-4(1H)-ona (0,312 g, 0,68 mmol), ácido 3-cloroperbenzoico (0,327 g de un sólido puro al 77%, 1,46 mmol) y bicarbonato de sodio (0,227 g, 2,70 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, la reacción se diluyó con diclorometano (40 ml) y se desactivó con solución saturada de bisulfito de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 60 ml) y acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, cloruro de metileno a 95:5 diclorometano/metanol), seguido por cristalización a partir de metanol y HPLC de fase inversa preparativa para dar 1-[3-(1H-bencimidazol-2-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,005 g, 2%) como un sólido blanco.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 6H), 7,44 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 3H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 14,17 (br s, 1H); ESI MS m/z 495 [M + H]⁺; mp 160-161 °C.

Ejemplo 40 (Comparativo)**3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

20 Una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbohidrazida (0,2 g, 0,67 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (0,09 ml, 0,67 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 55 °C durante 45 minutos. Después de ese tiempo, se añadieron ácido acético (2 ml) y anilina (0,06 ml, 0,66 mmol) y la temperatura se incrementó hasta 125 °C durante 2 horas adicionales. Durante este tiempo, se permitió que el acetonitrilo se destilara. La reacción después se concentró hasta un residuo oscuro y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo a 4:1 acetato de etilo/metanol) para dar 3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,137 g, 53%) como un aceite amarillo claro que se cristalizó en reposo.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,41-7,52 (3H, m), 7,57-7,72 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, s); APCI MS m/z 384 [C₁₉H₁₂F₃N₅O + H]⁺; mp 103-104 °C.

Ejemplo 41 (Comparativo)**3-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

35 Una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbohidrazida (0,207 g, 0,69 mmol) y N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (0,1 ml, 0,68 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. Después de ese tiempo, se añadieron ácido acético (2 ml) y anilina (0,06 ml, 0,66 mmol) y la temperatura se incrementó hasta 125 °C durante 2 horas adicionales. Durante este tiempo, se permitió que el acetonitrilo se destilara. La reacción después se concentró hasta un residuo oscuro y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo a 4:1 acetato de etilo/metanol) para dar un sólido amarillo que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 3-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,126 g, 46%) como cristales amarillos claros.

40

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,40 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,56-7,71 (m, 4H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); APCI MS m/z 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$; mp 191-192 °C.

Ejemplo 42 (Comparativo)

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



5

Una solución de N-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (0,119 g, 0,35 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se trató con fenil hidrazina (0,070 ml, 0,71 mmol). La solución resultante se calentó en condiciones de calentamiento con microondas a 120 °C durante 10 minutos. Después de ese tiempo la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, acetato de etilo a 85:15 acetato de etilo/metanol) para dar un sólido incoloro que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 0,126 g (46%) de 3-(1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como cristales incoloros.

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,56-7,70 (m, 2H), 8,17-8,31 (m, 2H); APCI MS m/z 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$; mp 167-168 °C.

Ejemplo 43 (Comparativo)

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



20

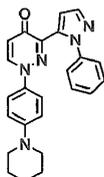
Una solución de 3-[1H-benzotriazol-1-il(fenilimino)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,094 g, 0,20 mmol), azida sódica (0,030 g, 0,46 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio (0,015 g, 0,047 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y agua (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,040 ml, 0,52 mmol) y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (50 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 80:20 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) para dar un sólido blancuzco que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 0,034 g (56%) of 3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona como cristales incoloros.

25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43-7,59 (m, 5H), 7,59-7,75 (m, 4H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); APCI MS m/z 385 $[\text{M} + \text{H}]^+$; mp 172-173 °C.

Ejemplo 44 (Comparativo)

3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-piperidin-1-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona



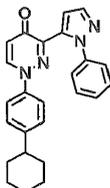
35

A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-piperidin-1-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (cruda 700 mg, 1,99 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (858 mg, 7,94 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-piperidin-1-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (30 mg, 4% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,51-1,60 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 4H), 3,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 6,65-6,70 (m, 3H), 6,74-6,77 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 5H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH_3CN a 5% agua y 95% CH_3CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, $R_t = 3,532$ min; MS Calculada: 397, MS Experimental: 398 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Ejemplo 45 (Comparativo)

1-(4-ciclohexilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

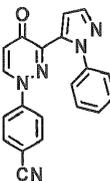


10 A una solución de 1-(4-ciclohexilfenil)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piridazin-4(1H)-ona (cruda, 500 mg, 1,42 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (615 mg, 5,70 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-ciclohexilfenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (170 mg, 30% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,23-1,44 (m, 5H), 1,75-1,84 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 40% agua y 60% CH_3CN a 5% agua y 95% CH_3CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, $R_t = 2,358$ min; MS Calculada: 396, MS Experimental: 397 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 46 (Comparativo)

4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]benzotrilo

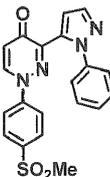


20 A una solución de 4-[3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1(4H)-il]benzotrilo (cruda, 340 mg, 1,16 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (500 mg, 4,62 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]benzotrilo (18 mg, 4% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,57 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH_3CN a 5% agua y 95% CH_3CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, $R_t = 3,077$ min; MS Calculada: 339, MS Experimental: 340 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

30 Ejemplo 47 (Comparativo)

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

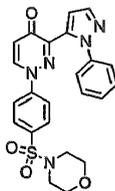


35 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 615 mg, 1,77 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (765 mg, 7,08 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (42 mg, 6% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,26 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,84-7,89 (m, 3H), 8,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >90%, Rt = 3,102 min; MS Calculada: 392, MS Experimental: 393 (M⁺+H).

5 Ejemplo 48 (Comparativo)

1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

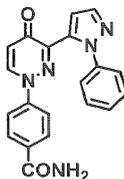


A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (cruda 355 mg, 0,85 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (367 mg, 3,40 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (60 mg, 15% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,39-7,48 (m, 6H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,035 min; MS Calculada: 463, MS Experimental: 464 (M⁺+H).

Ejemplo 49 (Comparativo)

4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]benzamida

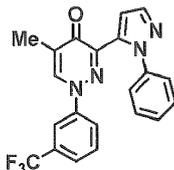


A una solución de 4-{3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-oxopiridazin-1(4H)-il}benzamida (cruda 682 mg, 2,19 mmol) en 20 ml de metanol se añadió fenilhidrazina (946 mg, 8,76 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]benzamida (50 mg, 6% para las dos etapas) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,663 min; MS Calculada: 357, MS Experimental: 358 (M⁺+H).

30 Ejemplo 50

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



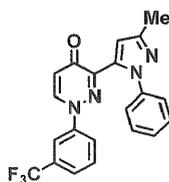
Un vial de microondas que contenía 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,215 g, 0,61 mmol) y fenilhidrazina (0,24 ml, 2,44 mmol) en ácido acético (3 ml) se calentó a 120 °C durante 10 minutos. El material crudo se concentró y se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice; 35:65 acetato

de etilo/hexanos a acetato de etilo) para proporcionar 5-metil-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,0545 g, 23%) como un sólido blancuzco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,06 (s, 3H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,52 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 9,00 (s, 1H); APCI MS m/z 397 [M+H]⁺; mp 147-150 °C.

5 Ejemplo 51 (Comparativo)

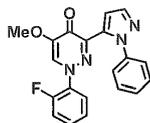
3-(3-Metil-1-fenil-1 H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una solución de 3-[3-(dimetilamino)but-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,270 g, 0,77 mmol) y fenil hidrazina (0,200 ml, 2,0 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se calentó en condiciones de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró sobre gel de sílice. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50:50 acetato de etilo/hexanos a acetato de etilo) para separar los dos isómeros, seguido por HPLC de fase inversa preparativa y cristalización a partir de éter dietílico para dar 3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,048 g, 16%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,42 (s, 3H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 6H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 397 [M + H]⁺; mp 167-168 °C.

Ejemplo 52

1-(2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

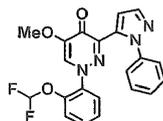


Una solución de 3-acetil-1-(2-fluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (1,89 g, 7,2 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.

Una solución del residuo y fenilhidrazina (2,34 ml, 21,6 mmol) en AcOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa de NaOH 1M, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/2) y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (1,53 g, 59% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 163-165 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,43 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,18 (1H, ddd, J = 1,1, 8,3, 11,3 Hz), 7,28-7,46 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 363 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₅FN₄O₂: C, 66,29; H, 4,17; N, 15,46. Experimental: C, 66,09; H, 4,22; N, 15,42.

Ejemplo 53

1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



Una solución de 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (0,50 g, 1,369 mmol) y fenilhidrazina (0,269 ml, 2,74 mmol) en AcOH (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (7/3-0/10) para dar el compuesto del título (0,38 g, 68% de rendimiento) como un sólido amorfo blancuzco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,88 (3H, s), 6,37 (1H, t, J = 72,3 Hz), 6,57 (1H, dd, J =

8,1, 1,7 Hz), 7,09-7,16 (1H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,34-7,42 (6H, m), 7,76-7,78 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 411 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₆F₂N₄O₃: C, 61,15; H, 4,07; N, 13,79. Experimental: C, 61,23; H, 4,11; N, 13,71.

Ejemplo 54

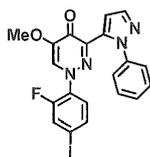
5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



5 Una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (3,41 g, 9,29 mmol) y fenilhidrazina (1,83 ml, 18,6 mmol) en AcOH (25 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa de NaOH 1M, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (2,70 g, 71% de rendimiento) como cristales incoloros: mp 139-141 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,34-7,47 (7H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,92 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 413 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O₂: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Experimental: C, 61,15; H, 3,65; N, 13,57.

Ejemplo 55

1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



20 Una mezcla de 3-acetil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,02 g, 5,2 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (30 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.

25 Una solución del residuo y fenilhidrazina (1,54 ml, 15,6 mmol) en AcOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa de NaOH 1M, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (1,14 g, 45% de rendimiento) como cristales amarillos pálidos: mp 194-196 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,04 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,30-7,47 (7H, m), 7,54 (1H, dd, J = 1,9, 10,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 489 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₄FIN₄O₂: C, 49,20; H, 2,89; N, 11,47. Experimental: C, 48,94; H, 3,01; N, 11,54.

Ejemplo 56

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

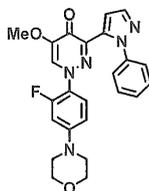


35 Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,50 mmol), FSO₂CF₂CO₂Me (0,318 ml, 2,5 mmol), HMPA (0,435 ml, 2,5 mmol), y CuI (114 mg, 0,6 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó durante 24 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (71,7 mg, 33% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 169-171 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,42-6,47 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,37-7,49 (7H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS

(ESI) m/z 431 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₄F₄N₄O₂: C, 58,61; H, 3,28; N, 13,02. Experimental: C, 58,50; H, 3,36; N, 12,93.

Ejemplo 57

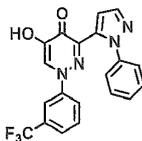
1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



5 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), morfolina (0,053 ml, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol), y NaOtBu (67,3 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (148 mg, 66% de rendimiento) como cristales blancuzcos: mp 226-228 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,16-3,19 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 2,6, 14,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,45 (5H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 448 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₂FN₅O₃: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Experimental: C, 64,33; H, 4,98; N, 15,59.

Ejemplo 58

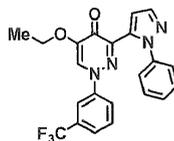
5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



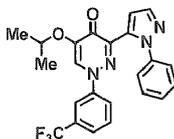
20 TMSCI (3,17 ml, 25 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de NaI (3,75 g, 25 mmol) en CH₃CN (150 ml). Después de agitar durante 30 minutos, 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (2,06 g, 5 mmol) se añadió a la suspensión resultante. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano/AcOEt (1/1) y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (1,68 g, 84% de rendimiento) como un polvo incoloro: mp 246-248 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,83 (1H, s). Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O₂: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Experimental: C, 60,09; H, 3,33; N, 14,02.

Ejemplo 59

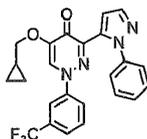
5-etoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



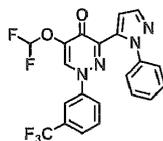
35 Una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), yodoetano (0,040 ml, 0,50 mmol), y K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) para dar el compuesto del título (94,1 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amorfo blancuzco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,94 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 427 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Experimental: C, 61,82; H, 4,15; N, 13,17.

Ejemplo 60**5-(1-metiletoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

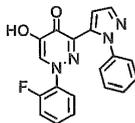
5 Una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), 2-yodopropano (0,050 ml, 0,50 mmol), y K_2CO_3 (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 20 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (79,5 mg, 72% de rendimiento) como prismas incoloros: mp 137-139 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,38 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,96-5,09 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,01 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 441 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$: C, 62,72; H, 4,35; N, 12,72. Experimental: C, 62,74; H, 4,40; N, 12,81.

Ejemplo 61**5-(ciclopropilmetoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

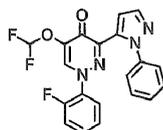
15 Una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,048 ml, 0,50 mmol), y K_2CO_3 (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (103 mg, 91% de rendimiento) como prismas incoloros: mp 72-78 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,32-0,47 (2H, m), 0,60-0,76 (2H, m), 1,26-1,39 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,99 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 453 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,47; H, 4,37; N, 12,14. Experimental: C, 62,19; H, 4,41; N, 12,15.

Ejemplo 62**5-(difluorometoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

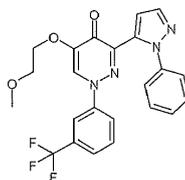
30 Una mezcla de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (398 mg, 1,0 mmol), CF_2ClCO_2Na (305 mg, 2,0 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol), DMF (2 ml), y H_2O (0,4 ml) se agitó durante 6 horas a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (3/1) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (267 mg, 59% de rendimiento) como prismas incoloros: mp 132-134 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,16-7,66 (10H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,33 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 449 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{21}H_{13}F_5N_4O_2$: C, 56,26; H, 2,92; N, 12,50. Experimental: C, 55,98; H, 2,82; N, 12,43.

Ejemplo 63**1-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

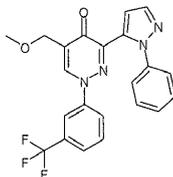
Se añadió TMSCl (1,27 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente a una solución de NaI (1,50 g, 10 mmol) en CH₃CN (60 ml). Después de agitar durante 30 minutos, 1-(2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,725 g, 2 mmol) se añadió a la suspensión resultante. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano/AcOEt (1/1) y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (0,648 g, 93% de rendimiento) como prismas blancuzcos: mp 218-220 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,32-7,54 (7H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para C₁₉H₁₃FN₄O₂: C, 65,51; H, 3,76; N, 16,08. Experimental: C, 65,73; H, 3,88; N, 16,24.

Ejemplo 64**5-(difluorometoxi)-1-(2-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (557 mg, 1,6 mmol), CF₂ClCO₂Na (488 mg, 3,2 mmol), K₂CO₃ (332 mg, 2,4 mmol), DMF (3 ml), y H₂O (0,6 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (2/1) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (485 mg, 76% de rendimiento) como prismas incoloros: mp 109-114 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,46 (1H, dd, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,08-7,59 (9H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,20 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 399 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O₂: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Experimental: C, 60,50; H, 3,41; N, 14,20.

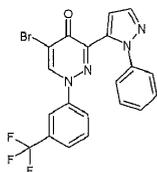
Ejemplo 65**5-(2-metoxietoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), 2-bromoetil metil éter (0,070 ml, 0,75 mmol), y K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/2) para dar el compuesto del título (89,9 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,45 (3H, s), 3,78-3,81 (2H, m), 4,42-4,44 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,34-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 457 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₉F₃N₄O₃·0,25H₂O: C, 59,93; H, 4,26; N, 12,16. Experimental: C, 59,87; H, 4,09; N, 12,15.

Ejemplo 66**5-(metoximetil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 Una solución de 3-acetil-5-(metoximetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,39 g, 4,26 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida.

10 Una solución del residuo y fenilhidrazina (1,18 ml, 12 mmol) en MeOH (15 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (2/1) y se recristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (759 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 137-139 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,55 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,35-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,34 (1H, t, J = 1,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 427 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Experimental: C, 61,60; H, 4,05; N, 13,07.

Ejemplo 67**5-bromo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

20 Una mezcla de 3-acetil-5-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (332 mg, 0,92 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,3 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (3,3 ml) y fenilhidrazina (0,181 ml, 1,84 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 90 minutos. A la mezcla se añadió fenilhidrazina (0,091 ml, 0,92 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y por HPLC para dar el compuesto del título (151 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 145-146 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,52 (6H, m), 7,54-7,64 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,52 (1H, s). Análisis calculado para C₂₀H₁₂BrF₃N₄O: C, 52,08; H, 2,62; N, 12,15. Experimental: C, 52,07; H, 2,75; N, 12,28.

30 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Columna C18 SunFire Waters (30 × 50 mm S-5µm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

35 Gradiente: 0 min (A/B = 60/40) → 1,20 min (A/B = 60/40) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,75 min (A/B = 0/100) → 7,85 min (A/B = 60/40) → 8,50 min (A/B = 60/40)

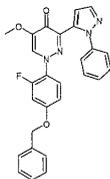
Velocidad de flujo: 70 ml/min

Detector: UV 220 nm

Concentración: 98 mg/ml

Volumen de inyección: 825 µl

40

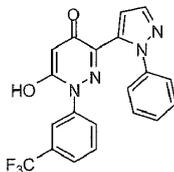
Ejemplo 68**1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Una solución de 3-acetil-1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (5,82 g, 15,8 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.

Una solución del residuo y fenilhidrazina (3,11 ml, 31,6 mmol) en AcOH (50 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa de NaOH 1M, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con THF. La recristalización a partir de MeOH/H₂O dio el compuesto del título (5,57 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 181-183 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,89 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 9,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,6, 12,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,31-7,45 (10H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 469 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₇H₂₁FN₄O₃: C, 69,22; H, 4,52; N, 11,96. Experimental: C, 69,04; H, 4,60; N, 11,98.

10

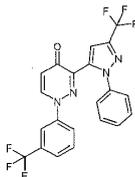
15

Ejemplo 69 (Comparativo)**6-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

20 Se añadió clorotrimetilsilano (0,46 ml, 3,6 mmol) a una solución de yoduro de sodio (0,55 g, 0,73 mmol) en MeCN (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 5-metoxi-6-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-3(2H)-ona (0,30 g, 0,73 mmol) a la suspensión resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico/hexano y se recristalizó a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,21 g, 73% de rendimiento) como cristales blancos: mp 241-243 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,16 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,42 (3H, m), 7,45-7,54 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,23 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 399 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O₂: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Experimental: C, 60,35; H, 3,37; N, 14,10.

25

30

Ejemplo 70 (Comparativo)**3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

35 A una solución de trifluoroacetato de etilo (0,139 ml, 1,17 mmol) en metil terc-butil éter (1 ml) se añadió NaOMe (28% en MeOH, 245 mg, 1,27 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una solución de 3-acetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 1,06 mmol) en THF (1,5 ml) y metil terc-butil éter (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se añadieron fenilhidrazina (0,209 ml, 2,12 mmol) y AcOH (3,5 ml). La mezcla se calentó hasta

reflujo durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100), se cristalizó con AcOEt/hexano y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (9,6 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 190-191 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,81 (10H, m), 8,97 (1H, d, J = 8,3 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₂F₆N₄O: C, 56,01; H, 2,69; N, 12,44. Experimental: C, 55,70; H, 2,81; N, 12,23.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Columna C18 SunFire Waters (30 × 50 mm S-5µm)

Temperatura de columna: 25 °C

10 Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0 min (A/B = 52/48) → 10,00 min (A/B = 52/48) → 10,50 min (A/B = 0/100) → 12,50 min (A/B = 0/100) → 12,60 min (A/B = 52/48) → 13,00 min (A/B = 52/48)

Velocidad de flujo: 20 ml/min

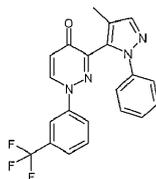
Detector: UV 220 nm

15 Concentración: 100 mg/ml

Volumen de inyección: 100 µl

Ejemplo 71 (Comparativo)

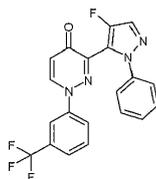
3-(4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



20 A una suspensión de 3-propanoil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (384 mg, 1,30 mmol) en formato de metilo(3,8 ml) se añadió NaOMe (28% en MeOH, 326 mg, 1,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se cristalizó con AcOEt/hexano. Al sólido se añadieron fenilhidrazina (0,405 ml, 4,12 mmol) y MeOH (6,7 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se cristalizó con AcOEt/heptano para dar el compuesto del título (161 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 208-211 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,09 (3H, s), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,64-7,85 (5H, m), 8,95 (1H, d, J = 8,2 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Experimental: C, 63,46; H, 3,92; N, 13,98.

Ejemplo 72 (Comparativo)

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

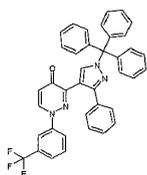


35 Una mezcla de 3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (49,0 mg, 0,128 mmol) y selectfluor (45,4 mg, 0,128 mmol) en MeCN (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. A la mezcla se añadió selectfluor (45,4 mg, 0,128 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla se añadió selectfluor (45,4 mg, 0,128 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla se añadió selectfluor (45,4 mg, 0,128 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla se añadió selectfluor (272 mg, 0,768 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se

diluyó con salmuera, se extrajo con AcOEt, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se cristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (11,7 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 156-158 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33-7,50 (5H, m), 7,63-7,83 (4H, m), 7,97 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 73 (Comparativo)

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

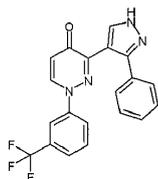


nBuLi (solución 1,6 M en hexano, 25 ml, 40 mmol) se añadió en gotas a -78 °C a una solución de 4-bromo-3-fenil-1-tritil-1H-pirazol (7,96 g, 20,6 mmol) y B(OiPr)₃ (6,92 ml, 30 mmol) en THF (75 ml). Después de agitar durante 1 hora, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta 0 °C, se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (2/1-0/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar ácido (3-fenil-1-trityl-1H-pirazol-4-il)borónico crudo (5,73 g) como un sólido blanco.

Una mezcla de 3-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (319 mg, 1,0 mmol), ácido (3-fenil-1-trityl-1H-pirazol-4-il)borónico (645 mg, 1,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3,0 mmol), DME (7,5 ml), y H₂O (1,5 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (418 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 216-218 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,3, 7,9 Hz), 7,23-7,39 (20H, m), 7,47-7,54 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 625 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₃₉H₂₇F₃N₄O: C, 74,99; H, 4,36; N, 8,97. Experimental: C, 74,84; H, 4,39; N, 9,01.

Ejemplo 74 (Comparativo)

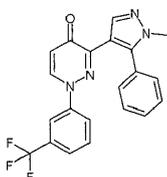
3-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona

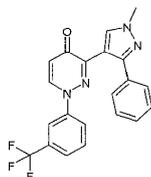


Una mezcla de 3-(3-fenil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,50 g, 2,4 mmol), TFA (5 ml), y CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa de NaOH 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (751 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 206-208 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,67 (9H, m), 8,33 (0,35H, brs), 8,65 (0,65H, brs), 8,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,17-13,46 (1H, m). LC-MS (ESI) m/z 383 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O·0,35H₂O: C, 61,81; H, 3,55; N, 14,42. Experimental: C, 61,83; H, 3,61; N, 14,49.

Ejemplo 75 (Comparativo)

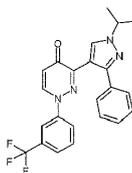
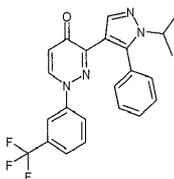
3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Ejemplo 76 (Comparativo)**3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Una suspensión de 3-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (325 mg, 0,85 mmol), yodometano (0,081 ml, 1,3 mmol), y K_2CO_3 (235 mg, 1,7 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de hexano/AcOEt para dar 3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 193-195 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,74 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,25 (1H, s), 7,33-7,40 (3H, m), 7,45-7,52 (4H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Experimental: C, 63,56; H, 3,88; N, 14,09.

La elusión adicional seguido por recrystalización a partir de hexano/AcOEt proporcionó 3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (66 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 181-183 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,00 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,35-7,40 (5H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,70 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Análisis Experimental: C, 63,56; H, 3,85; N, 14,14.

Ejemplo 77 (Comparativo)**3-[1-(1-metiletil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona****Ejemplo 78 (Comparativo)****3-[1-(1-metiletil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Una suspensión de 3-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (325 mg, 0,85 mmol), 2-yodopropano (0,130 ml, 1,3 mmol), y K_2CO_3 (235 mg, 1,7 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt seguido por separación por HPLC preparativa para dar los compuestos del título.

3-[1-(1-metiletil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona: un sólido blanco (27,8 mg, 8% de rendimiento, se cristalizó a partir de hexano/AcOEt); mp 138-140 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,60 (6H, d, J = 6,8 Hz), 4,53-4,67 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,34-7,41 (5H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,74 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{23}H_{19}F_3N_4O$: C, 65,09; H, 4,51; N, 13,20. Experimental: C, 64,68; H, 4,50; N, 12,98.

3-[1-(1-metiletil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona: un sólido blanco (17,0 mg, 5% de rendimiento, se cristalizó a partir de hexano/AcOEt); mp 183-186 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,45 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,25-4,38 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,25 (1H, s), 7,32-7,38 (3H, m), 7,45-7,52 (4H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,69 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Análisis Experimental: C, 64,95; H, 4,59; N, 13,14.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 mmI.D. S-5µm, 8 nm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

- 5 Gradiente: 0 min (A/B = 64/36) → 1 min (A/B = 64/36) → 30 min (A/B = 64/36) → 30,30 min (A/B = 0/100) → 33,30 min (A/B = 0/100) → 30,60 min (A/B = 64/36) → 35 min (A/B = 64/36)

Velocidad de flujo: 25 ml/min

Detector: UV 220 nm

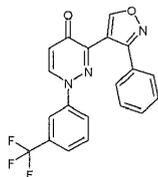
Concentración: 100 mg/ml

- 10 Volumen de inyección: 0,150 ml

Tiempo de retención: 20,9 min (ejemplo 77) y 24,5 min (ejemplo 78)

Ejemplo 79 (Comparativo)

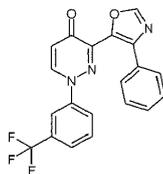
3-(3-fenilisoxazol-4-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



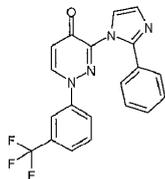
- 15 A una solución de 3-etinil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (104 mg, 0,391 mmol) y cloruro de N-hidroxibenzenocarboximidoilo (122 mg, 0,782 mmol) en THF (5 ml) se añadió Et₃N (0,108 ml, 0,782 mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 43/57) y se cristalizó con AcOEt/heptano para dar el compuesto del título (82,4 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 217-219 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,59 (3H, m), 7,86-7,92 (2H, m), 7,94-8,02 (3H, m), 8,15-8,26 (2H, m), 9,09 (1H, d, J = 8,2 Hz). Análisis calculado para C₂₀H₁₂F₃N₃O₂: C, 62,67; H, 3,16; N, 10,96. Experimental: C, 62,60; H, 3,19; N, 10,95.
- 20

Ejemplo 80 (Comparativo)

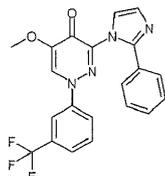
- 25 **3-(4-fenil-1,3-oxazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**



- A una solución de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbaldehído (52,8 mg, 0,197 mmol) en MeCN (0,4 ml) se añadieron N-metilideno-1-[[4-metilfenil]sulfonyl]-1-fenilmetanamina (53,8 mg, 0,197 mmol) y K₂CO₃ (35,4 mg, 0,256 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La suspensión se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 90/10 a 0/100) y se cristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (18,6 mg, 25% de rendimiento) como un sólido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,43 (3H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,72-7,83 (2H, m), 7,92-8,01 (2H, m), 8,65 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 7,7 Hz). Análisis calculado para C₂₀H₁₂F₃N₃O₂·0,2H₂O: C, 62,08; H, 3,23; N, 10,86. Experimental: C, 62,08; H, 3,38; N, 10,67.
- 30
- 35

Ejemplo 81 (Comparativo)**3-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 Una solución de 3-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,783 mmol) y glicoxal (solución al 40%, 0,0895 ml, 0,783 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución se añadieron benzaldehído (0,159 ml, 1,57 mmol) y NH₄Cl (84 mg, 1,57 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 90 minutos. A la mezcla se añadió H₃PO₄ (0,106 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/heptano para dar el compuesto del título (9,3 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 204-205 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,33-7,41 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,64-7,81 (4H, m), 9,06 (1H, d, J = 8,0 Hz). Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O: C, 62,83; H, 3,43; N, 14,65. Experimental: C, 62,50; H, 3,64; N, 14,56.

15 Ejemplo 82**5-metoxi-3-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

20 Una solución de 3-amino-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 1,05 mmol) y glicoxal (solución al 40%, 0,240 ml, 2,10 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la solución se añadieron benzaldehído (0,428 ml, 4,21 mmol) y NH₄Cl (225 mg, 4,21 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. A la mezcla se añadió H₃PO₄ (0,142 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y por HPLC y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (126 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 167-170 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,94 (3H, s), 7,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,68-7,91 (4H, m), 8,80 (1H, s). Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O₂·0,7H₂O: C, 59,35; H, 3,89; N, 13,18. Experimental: C, 59,28; H, 3,69; N, 13,12.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Columna SunFire Waters C18 (30 × 50 mm S-5µm)

30 Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

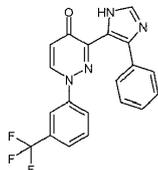
Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1,20 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,75 min (A/B = 0/100) → 7,85 min (A/B = 90/10) → 8,50 min (A/B = 90/10)

Velocidad de flujo: 70 ml/min

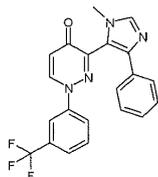
35 Detector: UV 220 nm

Concentración: 94 mg/ml

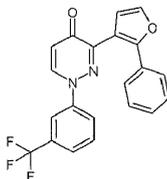
Volumen de inyección: 600 µl

Ejemplo 83 (Comparativo)**3-(4-fenil-1H-imidazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

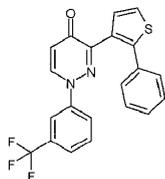
Una mezcla de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbaldehído (129 mg, 0,479 mmol) y NH₃ (solución acuosa al 30%, 0,168 ml, 1,29 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla se añadieron N-metilideno-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-fenilmetanamina (131 mg, 0,479 mmol) y piperazina (41,3 mg, 0,479 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 40/60 a 0/100 y AcOEt/MeOH = 100/0 a 70/30) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (85,6 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22-7,44 (3H, m), 7,57-7,85 (7H, m), 8,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,75 (1H, s). Análisis calculado para C₂₀H₁₃F₃N₄O·0,7H₂O: C, 60,82; H, 3,67; N, 14,19. Experimental: C, 60,79; H, 3,76; N, 13,84.

Ejemplo 84 (Comparativo)**3-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

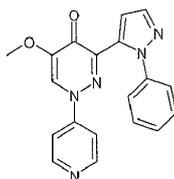
Una mezcla de 4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropiridazina-3-carbaldehído (129 mg, 0,479 mmol) y MeNH₂ (solución acuosa al 40%, 0,050 ml, 0,575 mmol) en DMF (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la mezcla se añadieron N-metilideno-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-fenilmetanamina (131 mg, 0,479 mmol) y K₂CO₃ (66,2 mg, 0,479 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 40/60 a 0/100 y AcOEt/MeOH = 100/0 a 70/30) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (145 mg, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 214-216 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,60 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,32 (3H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,71-7,89 (4H, m), 7,91-7,98 (1H, m), 9,04 (1H, d, J = 8,0 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Experimental: C, 63,50; H, 3,89; N, 14,04.

Ejemplo 85 (Comparativo)**3-(2-fenilfuran-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 3-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,940 mmol), ácido (2-fenilfuran-3-il)borónico (265 mg, 1,41 mmol), Na₂CO₃ (299 mg, 2,82 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (54,3 mg, 0,047 mmol) en DME (3,6 ml) y agua (1,1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 4 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 80/20 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/heptano para dar el compuesto del título (23,9 mg, 7% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 159-163 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,32-7,43 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 7,78-7,82 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,85-7,92 (1H, m), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₃F₃N₂O₂·0,3H₂O: C, 65,05; H, 3,54; N, 7,22. Experimental: C, 65,20; H, 3,63; N, 7,29.

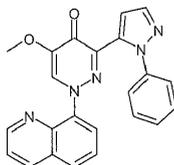
Ejemplo 86 (Comparativo)**3-(2-feniltiofen-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 3-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (137 mg, 0,428 mmol), ácido (2-feniltiofen-3-il)borónico (87,4 mg, 0,428 mmol), Na₂CO₃ (136 mg, 1,28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24,7 mg, 0,021 mmol) en DME (1,6 ml) y agua (0,49 ml) se calentó hasta 80 °C durante 18 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 80/20 a 0/100) y se recrystalizó con AcOEt/heptano para dar el compuesto del título (38,6 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 167-168 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,41 (5H, m), 7,47 (1H, brs), 7,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,55-7,72 (4H, m), 8,91 (1H, d, J = 8,0 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₃F₃N₂OS: C, 63,31; H, 3,29; N, 7,03. Experimental: C, 63,08; H, 3,37; N, 7,01.

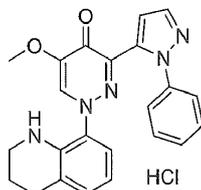
Ejemplo 87**5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 3-acetil-5-metoxi-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona (2,9 g, 12 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida.

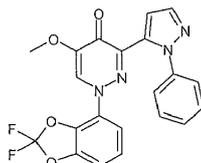
Una solución del residuo y fenilhidrazina (2,3 ml, 23 mmol) en AcOH (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt/hexano (30/70-100/0) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se lavaron con AcOEt y se recrystalizaron a partir de MeOH/AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,76 g, 19% de rendimiento) como cristales blancos: mp 195-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,90 (3H, s), 7,17-7,23 (3H, m), 7,35-7,50 (5H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,52 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,64 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 346 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₁₉H₁₅N₅O₂: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Experimental: C, 65,85; H, 4,30; N, 20,25.

Ejemplo 88**5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona**

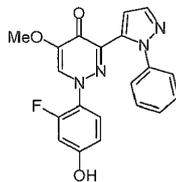
Una mezcla de 3-bromo-5-metoxi-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona (70 mg, 0,217 mmol), 1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (88,1 mg, 0,326 mmol), KOAc (42,6 mg, 0,434 mmol) y PdCl₂{P(t-Bu)₂(Ph-p-NMe₂)₂} (7,7 mg, 0,0109 mmol) en BuOH (1,1 ml) y agua (0,1 ml) se calentó hasta reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100 y AcOEt/MeOH = 100/0 a 70/30) y se recrystalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (69,9 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 189-192 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,31-7,49 (6H, m), 7,58-7,73 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 4,1 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₇N₅O₂: C, 69,86; H, 4,33; N, 17,71. Experimental: C, 69,61; H, 4,37; N, 17,57.

Ejemplo 89**Hidrocloreto de 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)piridazin-4(1H)-ona**

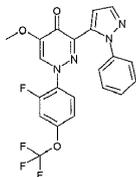
5 Una mezcla de 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-quinolin-8-ilpiridazin-4(1H)-ona (42,6 mg, 0,108 mmol) y PtO₂ (4,0 mg, 0,018 mmol) en TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo atmósfera de H₂. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró a través de una almohadilla de celite, se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100). Al residuo se añadió 4 N HCl en AcOEt y se trituró con tolueno/hexano para dar el compuesto del título (20 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,69-1,82 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,75 (3H, s), 6,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,64 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,12-7,44 (5H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 90**1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1 H)-ona**

15 Una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,0 g, 5,3 mmol) y fenilhidrazina (1,0 ml, 11 mmol) en AcOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (30/70-100/0 AcOEt/Hexano) para dar cristales amarillos. Los cristales residuales se recrystalizaron a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (1,1 g, 51% de rendimiento) como cristales blancos: mp 181-183°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,95 (3H, s), 6,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 6,89 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,36-7,47 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₄F₂N₄O₄: C, 59,44; H, 3,33; N, 13,22. Experimental: C, 59,43; H, 3,44; N, 13,22.

Ejemplo 91**1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Una mezcla de 1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (5,53 g, 11,8 mmol), 10% Pd-C (50% húmedo, 3,0 g), THF (150 ml), y MeOH (150 ml) se hidrogenó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (4,07 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 223-224 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,75 (3H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,7 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,6, 12,8 Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,28-7,44 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,44 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 379 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₅FN₄O₃·0,5H₂O: C, 62,01; H, 4,16; N, 14,46. Experimental: C, 62,18; H, 4,16; N, 14,49.

Ejemplo 92**1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Una solución de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,8 g, 8,1 mmol) y N,N-dimetilformamida diisopropil acetal (8,5 ml, 40 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida.

10 Una solución del residuo y fenilhidrazina (2,0 ml, 20 mmol) en AcOH (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (10/90-100/0 AcOEt/hexano) para dar 2,4 g del producto crudo.

15 Un gramo del producto crudo se purificó por HPLC preparativa, y la fracción combinada se concentró bajo presión reducida. La solución residual se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los cristales residuales se recrystalizaron a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,66 g) como cristales blancos: mp 117-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,43 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₄F₄N₄O₃: C, 56,51; H, 3,16; N, 12,55. Experimental: C, 56,51; H, 3,14; N, 12,61.

20 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Columna SunFire Waters C18 (30 × 50 mm S-5µm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

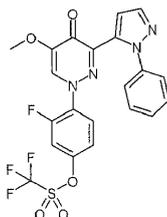
25 Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 90/10) → 8,50 min (A/B = 90/10)

Velocidad de flujo: 70 ml/min

Detector: UV 220 nm

Concentración: 100 mg/ml

Volumen de inyección: 10 ml

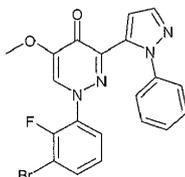
30 Ejemplo 93**trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-(4H)-il]fenilo**

35 Se añadió NaH (60% en aceite, 0,552 g, 13,8 mol) en porciones a temperatura ambiente a una solución de 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (4,01 g, 10,6 mmol) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (4,18 g, 11,7 mmol) en THF (600 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/2) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el

compuesto del título (4,73 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 108-110 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91 (3H, s), 6,46 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, ddd, J = 1,5, 2,6, 9,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,6, 10,9 Hz), 7,34-7,47 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 511 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₄F₄N₄O₅S: C, 49,42; H, 2,76; N, 10,98. Experimental: C, 49,30; H, 2,79; N, 10,96.

5 Ejemplo 94

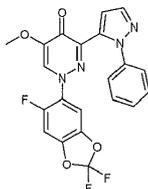
1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 3-acetil-1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,98 g, 8,74 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (30 ml) se calentó hasta reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (30 ml) y fenilhidrazina (1,72 ml, 17,5 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH para dar el compuesto del título (2,29 g, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 186-191 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,08-7,15 (1H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,28-7,47 (5H, m), 7,74-7,86 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calculado para C₂₀H₁₄BrFN₄O₂: C, 54,44; H, 3,20; N, 12,70. Experimental: C, 54,70; H, 3,30; N, 12,82.

Ejemplo 95

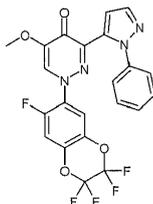
5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridazin-4(1 H)-ona



Una mezcla de 3-bromo-5-metoxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (145 mg, 0,383 mmol), 1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (155 mg, 0,575 mmol), K₂CO₃ (106 mg, 0,766 mmol) y PdCl₂{P(t-Bu)₂(Ph-p-NMe₂)}₂ (13,6 mg, 0,0192 mmol) en tolueno (1,9 ml) y agua (0,19 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (102 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 200-202 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,27-7,47 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₃F₃N₄O₄: C, 57,02; H, 2,96; N, 12,67. Experimental: C, 56,94; H, 3,01; N, 12,59.

30 Ejemplo 96

5-metoxi-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

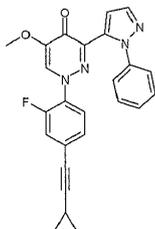


Una mezcla de 3-bromo-5-metoxi-1-(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,466 mmol), 1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (189 mg, 0,699 mmol), K₂CO₃ (129 mg, 0,932 mmol) y PdCl₂{P(t-Bu)₂(Ph-p-NMe₂)}₂ (16,5 mg, 0,0233 mmol) en tolueno (2,3 ml) y agua (0,23 ml) se calentó hasta reflujo durante 20 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con agua, salmuera y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con

AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (150 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 192-194 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,28-7,48 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 10,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₂H₁₃F₅N₄O₄: C, 53,67; H, 2,66; N, 11,38. Experimental: C, 53,73; H, 2,72; N, 11,33.

5 Ejemplo 97

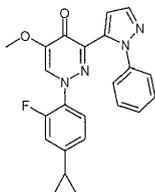
1-[4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (255 mg, 0,5 mmol), ciclopropiletileno (0,0846 ml, 1,0 mmol), i-Pr₂NEt (0,348 ml, 2,0 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,5 mg, 0,025 mmol) y PPh₃ (6,6 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) se calentó hasta 40 °C durante 90 minutos bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (181 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 145-146 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 0,74-0,82 (2H, m), 0,88-0,98 (2H, m), 1,58 (1H, tt, J = 8,2, 5,1 Hz), 3,77 (3H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,28-7,51 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₅H₁₉FN₄O₂: C, 70,41; H, 4,49; N, 13,14. Experimental: C, 70,33; H, 4,60; N, 13,08.

Ejemplo 98

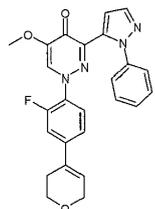
1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (255 mg, 0,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (55,8 mg, 0,65 mmol), K₃PO₄ (372 mg, 1,75 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol) y triciclohexilfosfina (14 mg, 0,05 mmol) en tolueno (2,25 ml) y agua (0,11 ml) se calentó hasta 100 °C durante 4 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (128 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 140-142 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 0,70-0,82 (2H, m), 0,96-1,10 (2H, m), 1,94-2,09 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,28-7,50 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₄O₂: C, 68,65; H, 4,76; N, 13,92. Experimental: C, 68,47; H, 4,82; N, 13,84.

Ejemplo 99

1-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

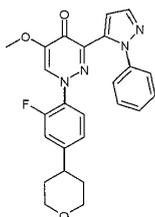


Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (459 mg, 0,9 mmol), éster pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (210 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,045 mmol), Na₂CO₃ (212 mg, 2,0 mmol), DME (4 ml), y H₂O (1 ml) se sometió a reflujo durante toda la

- 5 noche bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se recrystalizó a partir de THF/MeOH para dar el compuesto del título (364 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 229-231 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,40-2,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,22-4,27 (2H, m), 6,43-6,48 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,29-7,46 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 445 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₁FN₄O₃: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Experimental: C, 67,31; H, 4,58; N, 12,52.

Ejemplo 100

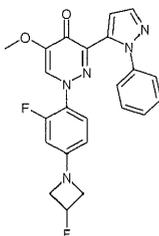
1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



- 10 Una mezcla de 1-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,675 mmol), Pd-C al 10% (50% húmedo, 300 mg), THF (30 ml), y MeOH (30 ml) se hidrogenó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (255 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 187-189 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,57-1,83 (4H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,09 (2H, td, J = 3,0, 11,3 Hz), 6,35 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,46 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₃FN₄O₃: C, 67,25; H, 5,19; N, 12,55. Experimental: C, 67,13; H, 5,13; N, 12,57.

Ejemplo 101

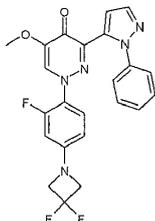
- 20 1-[2-fluoro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



- 25 Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina (66,9 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 13 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recrystalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (88 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 162-163 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 3,86-4,04 (2H, m), 4,12-4,29 (2H, m), 5,36-5,64 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 6,81-6,95 (2H, m), 7,25-7,48 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₉F₂N₅O₂: C, 63,44; H, 4,40; N, 16,08. Experimental: C, 63,62; H, 4,44; N, 15,92.

Ejemplo 102

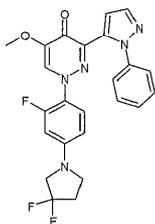
1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina (77,7 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 16 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recrystalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (123 mg, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 204-206 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 4,35 (4H, t, J = 12,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 6,87-6,99 (2H, m), 7,25-7,49 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₈F₃N₅O₂: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Experimental: C, 61,00; H, 3,99; N, 15,50.

Ejemplo 103

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



Una suspensión de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil (204 mg, 0,4 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina (71,8 mg, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), Xantphos (23,1 mg, 0,04 mmol), y NaOtBu (96,1 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico seguido por purificación por HPLC preparativa. La recrystalización a partir de MeOH/H₂O dio el compuesto del título (21,0 mg, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 195-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,46-2,60 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,66 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,89 (3H, s), 6,09 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,23 (1H, dd, J = 2,6, 13,9 Hz), 6,33 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,44 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 468 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂: C, 61,67; H, 4,31; N, 14,98. Experimental: C, 61,51; H, 4,38; N, 14,89.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Columna SunFire Waters C18 (30 × 50 mm S-5 μm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0 min (A/B = 60/40) → 1 min (A/B = 60/40) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 60/40) → 8,50 min (A/B = 60/40)

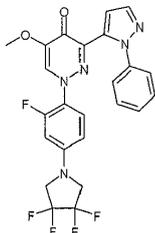
Velocidad de flujo: 70 ml/min

Detector: UV 220 nm

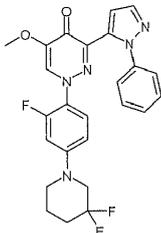
Concentración: 50 mg/ml

Volumen de inyección: 0,150 ml

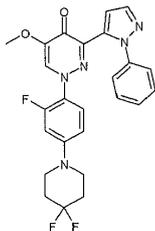
Tiempo de retención: 2,44 min

Ejemplo 104**1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), hidrocloreto de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (215 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol), y NaOtBu (250 mg, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante 6 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1-0/1) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (366 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 175-177 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,75-3,89 (7H, m), 6,10 (1H, ddd, J = 0,8, 2,6, 9,0 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 2,6, 13,6 Hz), 6,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,46 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₁₈F₅N₅O₂: C, 57,26; H, 3,60; N, 13,91. Experimental: C, 57,17; H, 3,61; N, 13,79.

15 Ejemplo 105**1-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoropiperidina (94,6 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 14 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (132 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 182-187 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,68-1,81 (2H, m), 1,97-2,16 (2H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,67 (2H, t, J = 11,9 Hz), 3,76 (3H, s), 6,73-7,10 (4H, m), 7,24-7,50 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₅H₂₂F₃N₅O₂: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Experimental: C, 62,60; H, 4,60; N, 14,31.

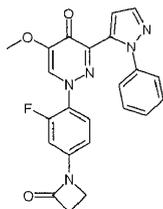
Ejemplo 106**1-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Una suspensión de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (408 mg, 0,8 mmol), hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (158 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol), Xantphos (92,6 mg, 0,16 mmol), y NaOtBu (192 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se

lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/2-0/1) y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (96,0 mg, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo-verde: mp 192-194 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,01-2,14 (4H, m), 3,38-3,42 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 482 [M + H]⁺. Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Experimental: C, 62,13; H, 4,62; N, 14,43.

Ejemplo 107

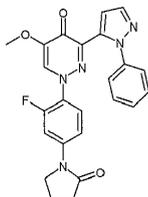
1-[2-fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), azetidin-2-ona (42,6 mg, 0,6 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol) y CuI (9,5 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó hasta 110 °C durante 18 horas bajo Ar. A la mezcla se añadió azetidin-2-ona (42,6 mg, 0,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 24 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (95 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 189-194 °C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ ppm 3,15 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,68 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,77 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,29-7,48 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3$: C, 64,03; H, 4,21; N, 16,23. Experimental: C, 63,75; H, 4,16; N, 16,22.

Ejemplo 108

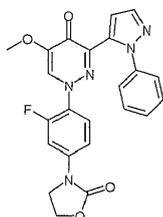
1-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 2-pirrolidinona (0,046 ml, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol), y K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con THF y se recristalizó a partir de MeOH/ H_2O para dar el compuesto del título (73,6 mg, 33% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 200-202 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,16-2,26 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,82-3,87 (2H, m), 3,90 (3H, s), 6,40 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,77-7,83 (3H, m). LC-MS (ESI) m/z 446 [M + H]⁺. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 64,06; H, 4,59; N, 15,59. Experimental: C, 64,08; H, 4,57; N, 15,49.

Ejemplo 109

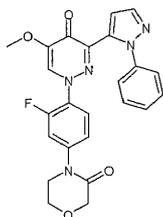
1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 2-oxazolidona (52,2 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol), y K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (159 mg, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 218-220 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 4,03-4,08 (2H, m), 4,51-4,56 (2H, m), 6,42 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J = 2,3, 13,6 Hz), 7,78 (2H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 448 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₈FN₅O₄: C, 61,74; H, 4,06; N, 15,65. Experimental: C, 61,48; H, 4,07; N, 15,54.

Ejemplo 110

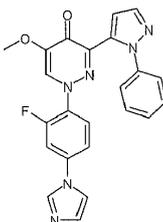
4- {3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}morfolin-3-ona



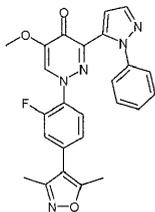
Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 3-morfolinona (60,7 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol), y K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (136 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 193-195 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,75-3,79 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,04-4,07 (2H, m), 4,35 (2H, s), 6,41 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33-7,46 (6H, m), 7,78-7,80 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 462 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₀FN₅O₄: C, 62,47; H, 4,37; N, 15,18. Experimental: C, 62,31; H, 4,33; N, 15,25.

Ejemplo 111

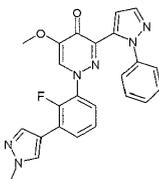
1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



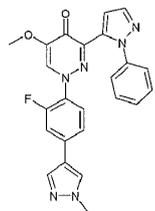
Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), imidazol (40,8 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol), y Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt/THF (1/0-0/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (16,5 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 235-236 °C (dec); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,93 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,03 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz), 7,22-7,27 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,38-7,49 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (1H, t, J = 1,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₇FN₆O₂: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Experimental: C, 64,35 H, 3,90; N, 19,43.

Ejemplo 112**1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (230 mg, 0,45 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (70 mg, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1,0 mmol), DME (4 ml), y H₂O (1 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con THF y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (121 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 200-202 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,27 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 8,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 1,9, 12,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 458 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₀FN₅O₃: C, 65,64; H, 4,41; N, 15,31. Experimental: C, 65,55; H, 4,32; N, 15,33.

15 Ejemplo 113**1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (243 mg, 0,708 mmol) in N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,4 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (2,4 ml) y fenilhidrazina (0,139 ml, 1,42 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 20/80 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (193 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 218-221 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,97 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,13-7,50 (6H, m), 7,72-7,84 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz).

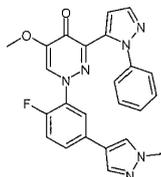
Ejemplo 114**1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (230 mg, 0,45 mmol), éster pinacol de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (104 mg, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1,0 mmol), DME (4 ml), y H₂O (1 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con THF y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (162 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 195-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,06

(1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,47 (5H, m), 7,64 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 443 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₁₉FN₆O₂: C, 65,15; H, 4,33; N, 18,99. Experimental: C, 65,15; H, 4,30; N, 19,02.

Ejemplo 115

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



Una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,585 mmol) in N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,0 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (2,0 ml) y fenilhidrazina (0,115 ml, 1,17 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y por HPLC y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (118 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 93-102 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,20-7,52 (7H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 1,6 Hz). Análisis calculado para C₂₄H₁₉FN₆O₂·1,3H₂O: C, 61,88; H, 4,67; N, 18,04. Experimental: C, 61,63; H, 4,64; N, 18,09.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 x 20 mm). D. S-5µm, 8 nm)

Temperatura de columna: 25 °C

20 Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0 min (A/B = 95/5) → 1,00 min (A/B = 95/5) → 5,70 min (A/B = 0/100) → 7,30 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 95/5) → 8,00 min (A/B = 95/5)

Velocidad de flujo: 20 ml/min

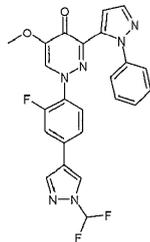
Detector: UV 220 nm

25 Concentración: 89 mg/ml

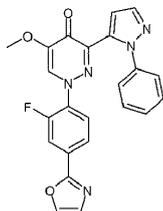
Volumen de inyección: 100 µl

Ejemplo 116

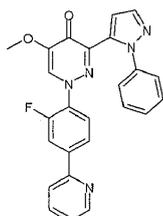
1-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1 H)-ona



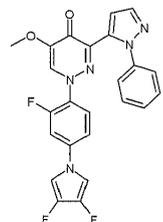
30 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (230 mg, 0,45 mmol), éster pinacol de ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-borónico (122 mg, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1,0 mmol), DME (4 ml), y H₂O (1 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (183 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 185-187 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,41 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,03-7,48 (10H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 479 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₁₇F₃N₆O₂: C, 60,25; H, 3,58; N, 17,57. Experimental: C, 60,19; H, 3,48; N, 17,52.

Ejemplo 117**1-[2-fluoro-4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 2-(tributilstannanyl)-1,3-oxazol (0,209 ml, 1,0 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó hasta reflujo durante 11 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100 y AcOEt/MeOH = 100/0 a 70/30) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (113 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 223-225 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,77-7,83 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz), 8,34 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₆FN₅O₃·0,1H₂O: C, 64,06; H, 3,79; N, 16,24. Experimental: C, 63,92; H, 3,67; N, 16,23.

Ejemplo 118**1-(2-fluoro-4-piridin-2-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (200 mg, 0,392 mmol), sal de (2-piridina)cíclico-trioborato litio (167 mg, 0,784 mmol), 2-(di-terc-butilfosfina)bifenil (12,9 mg, 0,0431 mmol), CuI (14,9 mg, 0,0784 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,0196 mmol) en DMF (1,2 ml) se calentó hasta 80 °C durante 13 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (68,9 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 206-208 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,31-7,53 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,91-8,02 (2H, m), 8,08-8,20 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,5 Hz). Análisis calculado para C₂₅H₁₈FN₅O₂: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Experimental: C, 68,15; H, 4,18; N, 15,83.

Ejemplo 119**1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

KOtBu (236 mg, 2,1 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una solución de 1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (352 mg, 0,7 mmol) en DMSO (3,5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1-0/1) seguido por purificación por HPLC preparativa. La recristalización a partir de MeOH/H₂O proporcionó el compuesto del título (105 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 212-214 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91 (3H, s), 6,42 (1H, t, J =

9,0 Hz), 6,68-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 9,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36-7,48 (5H, m), 7,78-7,79 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 464 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₁₆F₃N₅O₂: C, 62,20; H, 3,48; N, 15,11. Experimental: C, 62,20; H, 3,51; N, 15,01.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

5 Columna: YMC CombiPrep ODS-A (20 × 50 mm S-5 μm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0,00 min (A/B = 60/40) → 1,00 min (A/B = 60/40) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,39 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 100/0) → 7,50 min (A/B = 100/0)

10 Velocidad de flujo: 25 ml/min

Detector: UV 220 nm

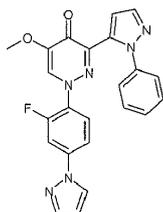
Concentración: 33,3 mg/ml

Volumen de inyección: 0,300 ml

Tiempo de retención: 2,35 min

15 Ejemplo 120

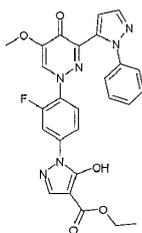
1-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (4,88 g, 10 mmol), pirazol (0,681 g, 10 mmol), Cu₂O (0,143 g, 1 mmol), salicilaldoxima (0,549 g, 4 mmol), y Cs₂CO₃ (6,52 g, 20 mmol) en CH₃CN (100 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/THF (1/2) y se recrystalizó a partir de EtOH/H₂O para dar el compuesto del título (1,90 g, 44% de rendimiento) como un polvo amarillo pálido: mp 214-216 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,92 (3H, s), 6,44 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37-7,48 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₇FN₆O₂: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Experimental: C, 64,41; H, 4,00; N, 19,54.

Ejemplo 121

30 1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}hidrazinacarboxilato de etilo

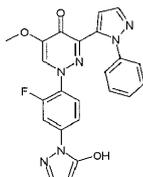


Una mezcla de 1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,02 g, 4,1 mmol), TFA (5 ml), y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.

Una suspensión del residuo, etoximetilnomalonato de dietilo (0,829 ml, 4,1 mmol), y K_2CO_3 (1,70 g, 12,3 mmol) en EtOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y se recristalizó a partir de EtOH para dar el compuesto del título (1,43 g, 67% de rendimiento) como un sólido naranja pálido: mp 188-193 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37-7,48 (5H, m), 7,55 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,77-7,82 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calculado para $C_{26}H_{21}FN_6O_5$: C, 60,46; H, 4,10; N, 16,27. Experimental: C, 60,28; H, 4,17; N, 16,37.

Ejemplo 122

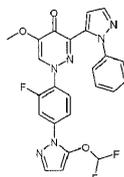
10 **1-[2-fluoro-4-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**



Una mezcla de 1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,41 g, 2,73 mmol), NaOH 4 M (40 ml), y EtOH (40 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente HCl concentrado (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/THF (2/1) y se recristalizó a partir de THF/MeOH para dar el compuesto del título (387 mg, 32% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 221-229 °C; 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 3,78 (3H, s), 5,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,17 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 445 [M + H] $^+$.

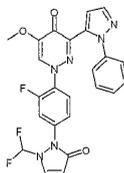
Ejemplo 123

25 **1-[4-[5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**



Ejemplo 124

30 **1-[4-[2-(difluorometil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

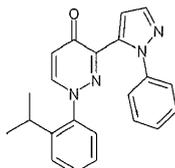


Una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (373 mg, 0,84 mmol), CF_2ClCO_2Na (256 mg, 1,68 mmol), K_2CO_3 (232 mg, 1,68 mmol), DMF (2,5 ml), y H_2O (0,5 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de AcOEt para dar 1-[4-[5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (168 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 177-179 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,07-6,08 (1H, m), 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,59 (1H, t, J = 71,8 Hz), 7,34-7,47 (7H, m), 7,58 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 495 [M + H] $^+$. Análisis calculado para $C_{24}H_{17}F_3N_6O_3$: C, 58,30; H, 3,47; N, 17,00. Experimental: C, 58,17; H, 3,46; N, 16,91.

La elución adicional seguido por recristalización a partir de MeOH/H₂O proporcionó 1-{4-[2-(difluorometil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (63,5 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 161-163 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,91 (3H, s), 5,99 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,40 (1H, t, J = 60,7 Hz), 6,47 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,47 (6H, m), 7,79-7,81 (3H, m). LC-MS (ESI) m/z 495 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₁₇F₃N₆O₃·0,5H₂O: C, 57,26; H, 3,60; N, 16,69. Experimental: 57,38; H, 3,52; N, 16,78.

Ejemplo 125 (Comparativo)

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

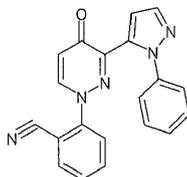


10 3-[[2-(1-metiletil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (0,98 g, 3,98 mmol) se disolvió en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (1,72 g, 15,93 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (80 mg, 6% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,16-7,21 (1H, m), 7,26-7,41 (7H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es 90%, Rt = 3,158 min; MS Calculada: 356; MS Experimental: 357 [M + H]⁺.

20 Ejemplo 126 (Comparativo)

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

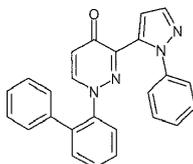


25 Se disolvió 2-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]benzonitrilo (4,00 g, 17,47 mmol) en 40 ml de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 80 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (3,77 g, 34,94 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (80 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (350 mg, 6% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,32-7,40 (6H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,881 min; MS Calculada: 339; MS Experimental: 340 [M + H]⁺.

Ejemplo 127 (Comparativo)

35 1-bifenil-2-il-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

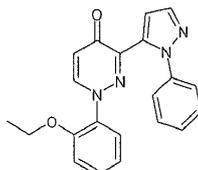


3-(bifenil-2-ilhidrazono)pentano-2,4-diona (420 mg, 1,50 mmol) se disolvió en 4 ml de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 10 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (648 mg, 6,00 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (184 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27-7,45 (12H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,272 min; MS Calculada: 390; MS Experimental: 391 [M + H]⁺.

Ejemplo 128 (Comparativo)

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

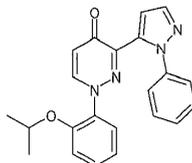


Se disolvió 3-[(2-etoxifenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (2,00 g, 8,06 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 60 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (3,48 g, 32,24 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (80 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (75 mg, 2% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 7,39-7,43 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,375 min; MS Calculada: 358; MS Experimental: 359 [M + H]⁺.

Ejemplo 129 (Comparativo)

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

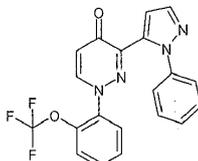


Se disolvió 3-[[2-(1-metiletoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (0,53 g, 2,02 mmol) en 6 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (0,87 g, 8,08 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7 mg, 1% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,79 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,36-7,42 (5H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,151 min; MS Calculada: 372; MS Experimental: 373 [M + H]⁺.

Ejemplo 130 (Comparativo)

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



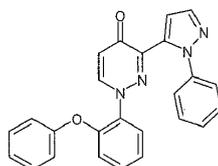
40

Se disolvió 3-[[2-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (0,43 g, 1,5 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

- 5 A una solución del residuo en 40 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (486 mg, 4,5 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 4% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,67 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 7H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,118 min; MS Calculada: 398; MS Experimental: 399 [M + H]⁺.

Ejemplo 131 (Comparativo)

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

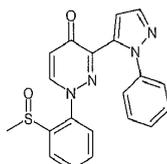


- 15 Se disolvió 3-[[2-fenoxifenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (1,00 g, 3,37 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, después se concentró bajo presión reducida.

- 20 A una solución del residuo en 30 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (1,46 g, 13,48 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (55 mg, 4% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,55 (2H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,94-7,01 (2H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25-7,41 (8H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,410 min; MS Calculada: 406; MS Experimental: 407 [M + H]⁺.

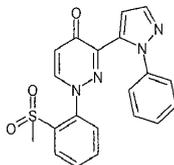
25 Ejemplo 132 (Comparativo)

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

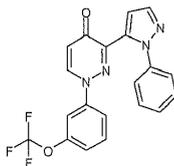


3-[[2-(metilsulfinil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (0,66 g, 2,48 mmol) se disolvió en 8 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, después se concentró bajo presión reducida.

- 30 A una solución del residuo en 15 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (1,07 g, 9,92 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32 mg, 3% de rendimiento) como un sólido rojo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,63 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,60 (1H, td, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es 93%, Rt = 2,720 min; MS Calculada: 376; MS Experimental: 377 [M + H]⁺.

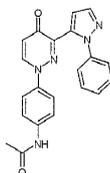
Ejemplo 133 (Comparativo)**1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 A una solución de 1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (60% de pureza, 300 mg, 0,80 mmol) en 20 ml de ácido acético se añadió solución acuosa de H₂O₂ al 30% (362 mg, 3,19 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida, se añadió agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con agua, solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 6% de rendimiento) como un sólido rojo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (3H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24-7,35 (4H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 7,70-7,77 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16-8,18 (1H, m); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >90%, Rt = 3,073 min; MS Calculada: 392; MS Experimental: 393 [M + H]⁺.

Ejemplo 134 (Comparativo)**3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

15 Se disolvió 3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (0,43 g, 1,5 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

20 A una solución del residuo en 40 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (486 mg, 4,5 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (105 mg, 18% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 7H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,450 min; MS Calculada: 398; MS Experimental: 399 [M + H]⁺.

Ejemplo 135 (Comparativo)**N-[4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil]acetamida**

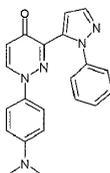
30 Se disolvió N-[4-[2-(1-acetil-2-oxopropilideno)hidrazino]fenil]acetamida (500 mg, 1,92 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida.

35 A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (829 mg, 7,68 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (51mg, 7,2% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,20 (3H, s), 6,70-6,77 (3H, m), 7,41-7,44 (8H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente

en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,870 min; MS Calculada: 371, MS Experimental: 372 [M + H]⁺.

Ejemplo 136 (Comparativo)

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



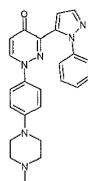
5 3-[[4-(dimetilamino)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 2,02 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida.

10 A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (656 mg, 6,07 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17 mg, 2,4% de rendimiento) como un sólido marrón:

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,98 (6H, s), 6,53 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,67-6,70 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41-7,46 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >90%, Rt = 3,658 min; MS Calculada: 357, MS Experimental: 358 [M + H]⁺.

Ejemplo 137 (Comparativo)

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

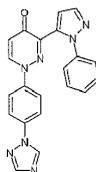


20 Se disolvió 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (610 mg, 2,02 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida.

25 A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (872 mg, 8,08 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11 mg, 1,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,47 (3H, s), 2,71-2,75 (4H, m), 3,28 (4H, t, J = 4,8 Hz), 6,67-6,77 (5H, m), 7,37-7,44 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,522 min; MS Calculada: 412, MS Experimental: 413 [M + H]⁺.

Ejemplo 138 (Comparativo)

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



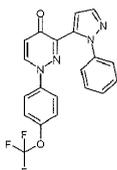
35 Se disolvió 3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 1,84 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (795 mg, 7,36 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con

solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33 mg, 4,7% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, dd, J = 7,2, 2,0 Hz), 7,42-7,50 (6H, m), 7,62 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,57(1H, s); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,992 min; MS Calculada: 381, MS Experimental: 382 [M + H]⁺.

Ejemplo 139 (Comparativo)

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

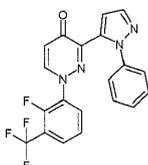


10 3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (1,58 g, 6,124 mmol) se disolvió en 30 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

15 A una solución del residuo en 40 ml de metanol, se añadió fenilhidrazina (2,0 g, 18,4 mmol, y) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 0,5% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 60% agua y 40% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,860 min; MS Calculada: 398; MS Experimental: 399 [M + H]⁺.

Ejemplo 140 (Comparativo)

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

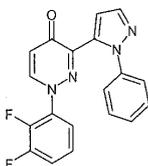


25 3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (900 mg, 3,1 mmol) se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

30 A una solución del residuo en 25 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (1 g, 9,3 mmol, y) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38 mg, 4% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,62-6,66 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,333 min; MS Calculada: 400; MS Experimental: 401 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 141 (Comparativo)

1-(2,3-difluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

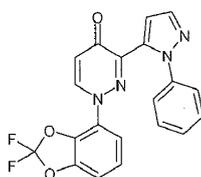


3-[(2,3-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (900 mg, 1,16 mmol) se disolvió en 3,5 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 5,5 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

- 5 A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (376 mg, 3,48 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 5% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,23 (td, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,824 min; MS Calculada: 350; MS Experimental: 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 142 (Comparativo)

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

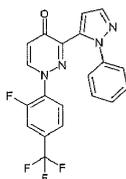


- 15 Una mezcla de 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)hidrazono]pentano-2,4-diona (3,0 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (30 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida.

- 20 Una solución del residuo y fenilhidrazina (2,0 ml, 21 mmol) en AcOH (30 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5/95-40/60 AcOEt/hexano) para dar el compuesto del título (2,1 g, 51% de rendimiento) como cristales blancos: mp 105-107 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,35-7,49 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 395 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₂F₂N₄O₃: C, 60,92; H, 3,07; N, 14,21. Experimental: C, 60,91; H, 3,13; N, 14,30.

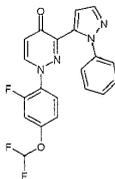
Ejemplo 143 (Comparativo)

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



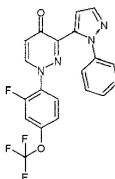
- 30 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (720 mg, 2,48 mmol) se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

- 35 A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (803 mg, 7,44 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16 mg, 2% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 7H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,421 min; MS Calculada: 400; MS Experimental: 401 [M + H]⁺.

Ejemplo 144 (Comparativo)**1-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

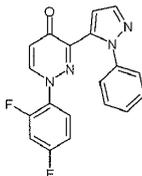
5 3-[[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (300 mg, 1,04 mmol) se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (337 mg, 3,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, 9% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,34-6,70 (m, 4H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 5H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,065 min; MS Calculada: 398; MS Experimental: 399 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 145 (Comparativo)**1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (200 mg, 0,65 mmol) se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (211 mg, 1,96 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, 13% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,44 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 6H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,432 min; MS Calculada: 416; MS Experimental: 417 [M + H]⁺.

Ejemplo 146 (Comparativo)**30 1-(2,4-difluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

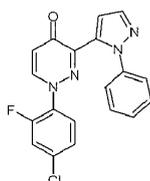
3-[[2,4-difluorofenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (550 mg, 2,29 mmol) se disolvió en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 3 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

35 A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (742 mg, 6,87 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó

5 por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (42 mg, 5% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,36-6,41 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H); LCMS [fase móvil: de 70% agua (0,1% TFA) y 30% CH_3CN a 5% agua (0,1% TFA) y 95% CH_3CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.] la pureza es $>95\%$, $R_t = 2,829$ min; MS Calculada: 350; MS Experimental: 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 147 (Comparativo)

1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

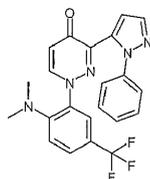


10 Se disolvió 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1 g, 3,9 mmol) en 1,76 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal y 3 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

15 A una solución del residuo en 20 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (1,26 g, 11,7 mmol.), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60°C , y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (59 mg, 4% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,27 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 50% agua y 50% CH_3CN a 5% agua y 95% CH_3CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es 93%, $R_t = 1,622$ min; MS Calculada: 366; MS Experimental: 367 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

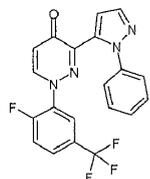
20 Ejemplo 148 (Comparativo)

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



Ejemplo 149 (Comparativo)

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



25 Se disolvió 3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (630 mg, 2,2 mmol) en 4,6 ml de DMF y N,N-dimetilformamida diisopropil acetal (1,0 ml, 1,1 equivalente), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120°C , y después se concentró bajo presión reducida.

30 A una solución del residuo en 20 ml de tolueno, se añadió fenilhidrazina (713 mg, 6,6 mmol.), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60°C , y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (43 mg, 5% de rendimiento) y 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (20 mg, 2% de rendimiento).

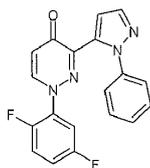
35 1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona: un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 7H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH_3CN a 5% agua y 95% CH_3CN en 6

minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,205 min; MS Calculada: 400; MS Experimental: 401 [M + H]⁺.

5 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona: un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,57 (s, 6H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,479 min; MS Calculada: 425; MS Experimental: 426 [M + H]⁺.

Ejemplo 150 (Comparativo)

10 **1-(2,5-difluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**



Se disolvió 3-[(2,5-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (1,455 g, 6,06 mmol) en 20 ml de DMF y después se añadió 4,3 ml de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120 °C, y después se concentró bajo presión reducida.

15 A una solución del residuo en 35 ml de t-BuOH, se añadió fenilhidrazina (1,96 g, 18,18 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 80 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (66 mg, 3% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,02-6,06 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,32-7,52 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H); LCMS [fase móvil: de 80% agua (0,1% TFA) y 20% CH₃CN a 5% agua (0,1% TFA) y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.] la pureza es >95%, Rt = 3,347 min; MS Calculada: 350; MS Experimental: 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 151 (Comparativo)

25 **1-(2,6-difluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

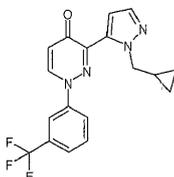


Se disolvió 3-[(2,6-difluorofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (400 mg, 1,67 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal y 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas, y después se concentró bajo presión reducida.

30 A una solución del residuo en 20 ml de tolueno, se añadió fenilhidrazina (541 mg, 5 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 5% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 7,73-7,75 (m, 2H); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >94%, Rt = 2,497 min; MS Calculada: 350; MS Experimental: 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 152 (Comparativo)

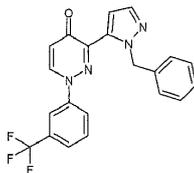
3-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (675 mg, 2 mmol), hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidrazina (490 mg, 4 mmol), y Et₃N (0,558 ml, 4 mmol) en MeOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (315 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 155-157 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,35-0,44 (2H, m), 0,45-0,57 (2H, m), 1,24-1,40 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,9 Hz). Análisis calculado para C₁₈H₁₅F₃N₄O: C, 60,00; H, 4,20; N, 15,55. Experimental: C, 60,07; H, 4,24; N, 15,56.

Ejemplo 153 (Comparativo)

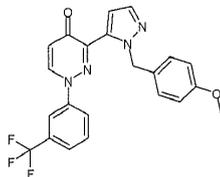
3-(1-bencil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,675 g, 2,0 mmol), dihidrocloreuro de bencilhidrazina (1,56 g, 8,0 mmol), y Et₃N (2,23 ml, 16 mmol) en MeOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (375 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 156-157 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,75 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,64-7,67 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz). Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Experimental: C, 63,63; H, 3,85; N, 14,16.

Ejemplo 154 (Comparativo)

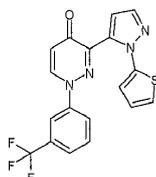
3-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



Una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (675 mg, 2 mmol), hidrocloreuro de (4-metoxibencil)hidrazina (755 mg, 4 mmol), y Et₃N (0,558 ml, 4 mmol) en MeOH (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (367 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blancuzco: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,73 (3H, s), 5,67 (2H, s), 6,69-6,75 (3H, m), 6,81-6,86 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,45-7,51 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,65-7,71 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 427 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Experimental: C, 61,95; H, 4,14; N, 13,08.

Ejemplo 155 (Comparativo)

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



A una mezcla de óxido de cobre (I) (0,028 g, 0,20 mmol), salicilaldoxima (0,11 g, 0,78 mmol), Cs₂CO₃ (0,64 g, 2,0 mmol) y 3-(1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,30 g, 0,98 mmol) en MeCN (8 ml) se añadió

5 2-yodotiofeno (0,16 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 día. La mezcla se diluyó con AcOEt y agua, y se filtró. El filtrado se dividió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (20/80-100/0 AcOEt/hexano) para dar cristales amarillos. Los cristales se purificaron por HPLC preparativa y se recrystalizaron a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (11 mg, 3% de rendimiento) como cristales blancuzcos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 3,8, 1,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, brs), 7,42 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,51-7,57 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 389 [M + H]⁺.

10 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Waters SunFire Columna C18 (30 × 50 mm S-5µm)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

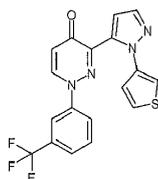
15 Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 90/10) → 8,50 min (A/B = 90/10)

Velocidad de flujo: 70 ml/min

Detector: UV 220 nm

Ejemplo 156 (Comparativo)

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



20 A una mezcla de óxido de cobre (I) (0,028 g, 0,20 mmol), salicilaloxima (0,11 g, 0,78 mmol), Cs₂CO₃ (0,64 g, 2,0 mmol) y 3-(1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,30 g, 0,98 mmol) en MeCN (8 ml) se añadió 3-yodotiofeno (0,15 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 días y a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con AcOEt y agua, y se filtró. El filtrado se dividió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (20/80-100/0 AcOEt/hexano) para dar cristales amarillos. Los cristales se purificaron por HPLC preparativa y se recrystalizaron a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (7 mg, 2% de rendimiento) como cristales blancuzcos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 4,5, 1,9 Hz), 7,24 (1H, s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,50-7,57 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 389 [M + H]⁺.

25 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: Waters SunFire Columna C18 (30 × 50 mm S-5µm)

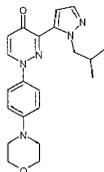
Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua destilada, (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo

35 Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 90/10) → 8,50 min (A/B = 90/10)

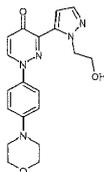
Velocidad de flujo: 70 ml/min

Detector: UV 220 nm

Ejemplo 157 (Comparativo)**3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

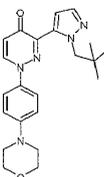
5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,85 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió 2-metilpropilhidrazina (300 mg, 3,39 mmol), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido acético 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (48 mg, 15% de rendimiento) como un sólido amarillo:

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,17-2,25 (1H, m), 3,25-3,27 (4H, m), 3,89-3,92 (4H, m), 4,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,396 min; MS Calculada: 379, MS Experimental: 380 [M + H]⁺.

Ejemplo 158 (Comparativo)**15 3-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-5-il]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

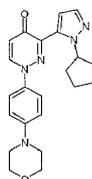
20 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (476 mg, 1,34 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió 2-hidroxietylhidrazina (414 mg, 5,36 mmol), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido acético 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (36 mg, 7,3% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,20-3,22 (4H, m), 3,87-3,89 (4H, m), 4,03-4,05 (2H, m), 4,33-4,36 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,53 (3H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 95% agua y 5% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,770 min; MS Calculada: 367, MS Experimental: 368 [M + H]⁺.

25

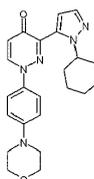
Ejemplo 159 (Comparativo)**3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-5-il]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

30 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,85 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió 2,2-dimetilpropilhidrazina (346 mg, 3,39 mmol), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido acético 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (75 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (9H, s), 3,22-3,25 (4H, m), 3,88-3,90 (4H, m), 4,41 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (fase móvil: de 70% agua y 30% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 2,656 min; MS Calculada: 393, MS Experimental: 394 (M⁺+H).

35

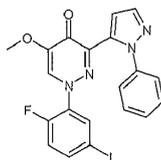
Ejemplo 160 (Comparativo)**3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

5 A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,85 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió ciclopentilhidrazina (340 mg, 3,39 mmol), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido acético 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 9% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,69 (5H, m), 1,92-1,96 (1H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 3,22-3,25 (4H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 5,10 (1H, quintet, J = 3,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (fase móvil: de 90% agua y 10% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95%, Rt = 3,196 min; MS Calculada: 391, MS Experimental: 392 [M + H]⁺.

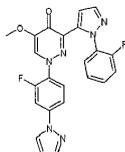
Ejemplo 161 (Comparativo)**15 3-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-4(1H)-ona**

3-[(4-morfolin-4-ilfenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (500 mg, 1,73 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida.

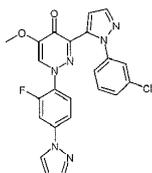
20 A una solución del residuo en 20 ml de metanol, se añadió ciclohexilhidrazina (790 mg, 6,92 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido acético 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 7,1% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21-1,35 (3H, m), 1,63-1,69 (1H, m), 1,85-1,87 (2H, m), 2,00-2,06 (4H, m), 3,21-3,25 (4H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 4,58-4,65 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (fase móvil: de 80% agua y 20% CH₃CN a 5% agua y 95% CH₃CN en 6 minutos, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min.) la pureza es >95 %, Rt = 3,318 min; MS Calculada: 405, MS Experimental: 406 [M + H]⁺.

Ejemplo 162**30 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

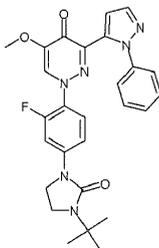
Una mezcla de 3-acetil-1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,88 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (38,8 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (38,8 ml) y fenilhidrazina (1,97 ml, 20,0 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con solución acuosa de HCl 1M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se trituró con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (2,95 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23-7,50 (7H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 163**3-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(H)-ona**

5 Una suspensión de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (197 mg, 0,600 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,0 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (2,0 ml) y 2-fluorofenilhidrazina (151 mg, 1,20 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después que se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con AcOEt (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MSO₄, y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de AcOEt para dar un sólido grueso, que se recristalizó a partir de EtOH/hexano para dar el compuesto del título (125 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 202-206 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,79 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,23-7,33 (3H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 4,0, 1,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 12,3, 2,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₆F₂N₆O₂·0,4H₂O: C, 60,90; H, 3,73; N, 18,53. Experimental: C, 60,68; H, 3,69; N, 18,39.

15 Ejemplo 164**3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

20 Una suspensión de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (393 mg, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,0 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadieron AcOH (4 ml) y hidrocloreuro de 3-clorofenilhidrazina (429 mg, 2,40 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después que se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con AcOEt (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de AcOEt para dar un sólido grueso, que se recristalizó a partir de EtOH/hexano para dar el compuesto del título (242 mg, 44% de rendimiento) como un sólido naranja: mp 186-190 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,80 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,27-7,34 (1H, m), 7,44 (3H, dd, J = 16,6, 10,2 Hz), 7,34-7,52 (1H, m), 7,84 (3H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 463 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₆ClFN₆O₂·0,03H₂O: C, 59,61; H, 3,49; N, 18,14. Experimental: C, 59,32; H, 3,50; N, 17,92.

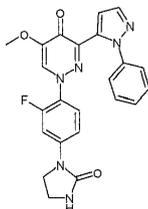
30 Ejemplo 165**1-[4-(3-terc-butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

35 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), 1-terc-butilimidazolidin-2-ona (171 mg, 1,2 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,024 ml, 0,2 mmol), y K₃PO₄ (425 mg, 2,0 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/1), AcOEt solamente y después AcOEt/MeOH (10/1) y se recristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (198 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 238-239 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,36 (9H, s), 3,29 (3H, s),

3,44-3,59 (2H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 6,92-7,03 (2H, m), 7,23-7,51 (6H, m), 7,70 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 503 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₇H₂₇FN₆O₃: C, 64,53; H, 5,42; N, 16,72. Experimental: C, 64,31; H, 5,38; N, 16,58.

Ejemplo 166

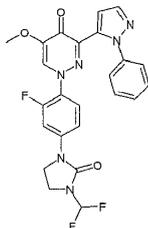
5 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 1-[4-(3-terc-butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (503 mg, 1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt/MeOH para dar el compuesto del título (334 mg, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 259-260 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,40-3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82-3,93 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,23-7,49 (7H, m), 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₆O₃ · 0,75H₂O: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Experimental: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

15 Ejemplo 167

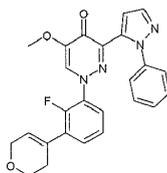
1-[4-[3-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,22 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (40 mg, 0,26 mmol), y 18-corona-6 (12 mg, 0,044 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 90 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió gel de sílice. Esta mezcla se evaporó, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (2,5 mg, 2,3% de rendimiento) como un polvo amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,11-1,40 (4H, m), 3,61-3,86 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01-7,15 (1H, m), 7,16-7,50 (6H, m), 7,71 (1H, dd, J = 13,6, 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 497 [M + H]⁺.

Ejemplo 168

1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

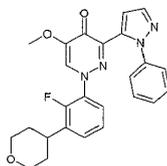


Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (441 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran (231 mg, 1,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y Na₂CO₃ (233 mg, 2,2 mmol) en DME (8,8 ml) y agua (2,2 ml) se calentó hasta reflujo durante 15 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (380 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 138-141 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,42 (2H, brs), 3,74-3,89 (5H, m), 4,21-4,29

(2H, m), 6,15 (1H, brs), 6,92-7,10 (2H, m), 7,17-7,59 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,52 (1H, s). Análisis calculado para C₂₅H₂₁FN₄O₃: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Experimental: C, 67,42; H, 4,83; N, 12,44.

Ejemplo 169

1-[2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



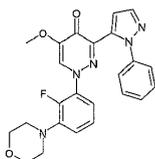
5

Una mezcla de 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (190 mg, 0,427 mmol) y Pd/C (10% Pd, 50% húmedo, 19 mg) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo H₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (152 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,60-1,85 (4H, m), 3,39-3,56 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,91-4,04 (2H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,27-7,54 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,9 Hz).

10

Ejemplo 170

1-(2-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



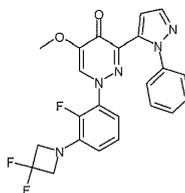
15

Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,5 mmol), morfolina (0,0525 ml, 0,6 mmol), NaOt-Bu (67,3 mg, 0,7 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 18 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano y EtOH/hexano para dar el compuesto del título (139 mg, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 187-189 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,97-3,08 (4H, m), 3,70-3,80 (7H, m), 6,61-6,72 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,06-7,17 (2H, m), 7,26-7,47 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₄H₂₂FN₅O₃: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Experimental: C, 64,47; H, 4,99; N, 15,55.

20

Ejemplo 171

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

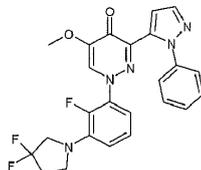


25

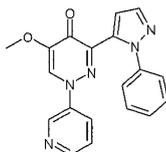
Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (177 mg, 0,4 mmol), hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (62,2 mg, 0,48 mmol), NaOt-Bu (99,9 mg, 1,04 mmol), Xantphos (99,9 mg, 0,173 mmol) y Pd₂(dba)₃ (39,7 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó hasta 90 °C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (58,8 mg, 32% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 4,42 (4H, t, J = 12,6 Hz), 6,43-6,82 (1H, m), 6,90-7,49 (8H, m), 7,79 (1H, s), 8,39-8,60 (1H, m).

30

35

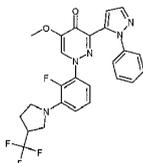
Ejemplo 172**1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,5 mmol), hidrocloreuro de 3,3-difluoropirrolidina (86,1 mg, 0,6 mmol), NaOt-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 24 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (119 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,42-2,50 (2H, m), 3,56 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71-3,88 (5H, m), 6,43-6,54 (1H, m), 6,84-7,13 (3H, m), 7,27-7,49 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calculado para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂·0,2H₂O: C, 61,20; H, 4,37; N, 14,87. Experimental: C, 61,36; H, 4,45; N, 14,56.

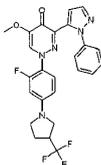
Ejemplo 173**5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona**

Una mezcla de 3-acetil-5-metoxi-1-piridin-3-ilpiridazin-4(1H)-ona (0,21 g, 0,86 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (10 ml, 75 mmol) se calentó hasta reflujo. MeOH (10 ml) se añadió a la mezcla. Después de someter a reflujo durante 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida.

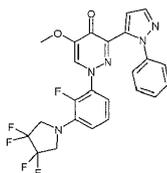
Una solución del residuo y fenilhidrazina (0,17 ml, 1,7 mmol) en AcOH (10 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice básico (30/70-100/0 AcOEt/hexano) para dar cristales marrones. Los cristales se recrystalizaron a partir de 2-propanolheptano para dar el compuesto del título (70 mg, 24% de rendimiento) como cristales beige: mp 210-212 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,16 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,50 (6H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 4,7, 1,3 Hz), 8,65 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 346 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₁₉H₁₅N₅O₂: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Experimental: C, 65,85; H, 4,34; N, 20,11.

Ejemplo 174**1-{2-fluoro-3-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

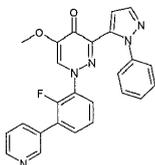
Una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,68 mmol), hidrocloreuro de 3-(trifluorometil)pirrolidina (143 mg, 0,82 mmol), NaOt-Bu (170 mg, 1,8 mmol), Xantphos (31 mg, 0,054 mmol) y Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 90 °C durante 14 horas bajo Ar. La mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt=10/90 a 0/100) para dar el compuesto del título (131 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,09-2,40 (2H, m), 3,05 (1H, s), 3,38-3,75 (4H, m), 3,83-3,99 (3H, m), 5,88-6,07 (1H, m), 6,65 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,80-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30-7,49 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,74-7,80 (1H, m); MS Calculada: 499; MS Experimental: 500 [M + H]⁺.

Ejemplo 175**1-{2-fluoro-4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

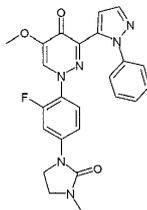
5 Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,61 mmol), hidrocloreto de 3-(trifluorometil)pirrolidina (130 mg, 0,74 mmol), NaOt-Bu (154 mg, 1,6 mmol), Xantphos (28 mg, 0,049 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó hasta 90 °C durante 12 horas bajo Ar. La mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/ AcOEt =10/90 a 0/100) para dar el compuesto del título (138 mg, 45% de rendimiento) como un sólido verde: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,17-2,42 (2H, m), 3,01-3,21 (1H, m), 3,30-3,63 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,20-6,37 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,47 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); MS Calculada: 499; MS Experimental: 500 [M + H]⁺.

Ejemplo 176**1-[2-fluoro-3-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

15 Una suspensión de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,500 mmol), hidrocloreto de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (108 mg, 0,600 mmol), terc-butóxido de sodio (125 mg, 1,300 mmol), Xantphos (23 mg, 0,040 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (9 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al
20 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano = 60%-100%) para dar el compuesto del título (95,4 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amorfo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,84-3,96 (7H, m), 6,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,41 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 [M + H]⁺.
25

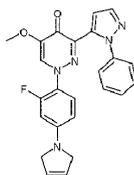
Ejemplo 177**1-(2-fluoro-3-piridin-3-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Una solución de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (177 mg, 0,400 mmol), ácido 3-piridinaborónico (54,1 mg, 0,440 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,020 mmol) y Na₂CO₃ (93 mg, 0,88 mmol) en DME (3,6 ml) y agua (0,9 ml) se agitó a 85 °C durante 5 horas bajo atmósfera de Ar. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por
35 cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0%-10%) y se cristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (84,8 mg, 48% de rendimiento) como un sólido incoloro: mp 147-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,78 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,04-7,17 (1H, m), 7,28-7,51 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J = 7,7, 5,1 Hz), 7,63-7,75 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz), 8,58-8,68 (2H, m), 8,81 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 440 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₁₈FN₅O₂: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Experimental: C, 68,04; H, 4,03; N, 15,80.
40

Ejemplo 178**1-[2-fluoro-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (40 mg, 0,09 mmol), yodometano (0,02 ml, 0,36 mmol), y hidruro de sodio (60% en aceite) (7,0 mg, 0,18 mmol) en DMF (4,0 ml) se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de Pr₂O/AcOEt para dar el compuesto del título (24 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 208-209 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,79 (3H, s), 3,42-3,58 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78-3,86 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,51 (6H, m), 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 461 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₁FN₆O₃·0,75H₂O: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Experimental: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

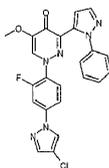
10

Ejemplo 179**1-[4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

15 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 3-pirrolina (0,046 ml, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol), y NaOtBu (67,3 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/THF (1/2) y se recrystalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (109 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 204-207 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,89 (3H, s), 4,09 (4H, s), 5,97 (2H, t, J = 4,1 Hz), 6,07 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz), 6,32 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,45 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 430 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₀FN₅O₂: C, 67,12; H, 4,69; N, 16,31. Experimental: C, 67,03; H, 4,76; N, 16,16.

20

25

Ejemplo 180**1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-1H-pirazol (103 mg, 1,0 mmol), Cu₂O (14,3 mg, 0,1 mmol), salicilaldoxima (54,9 mg, 0,4 mmol), y Cs₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) en CH₃CN (10 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de Ar. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt seguido por purificación por HPLC preparativa. La recrystalización a partir de MeOH/H₂O dio el compuesto del título (68,1 mg, 15% de rendimiento) como un polvo amarillo pálido: mp 190-192 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,43 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,48 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz),

35

7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 463 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₃H₁₆ClFN₆O₂: C, 59,68; H, 3,48; N, 18,16. Experimental: C, 59,81; H, 3,50; N, 18,14.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen más abajo.

Columna: CHIRALPAK AS CC001 (50 mm ID × 500 mm)

5 Temperatura de columna: 30 °C

Fase móvil: MeOH

Velocidad de flujo: 60 ml/min

Detector: UV 220 nm

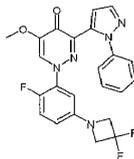
Concentración: 111 mg/ml

10 Volumen de inyección: 1 ml

Tiempo de retención: 18,8 min

Ejemplo 181

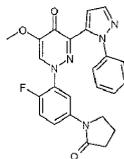
1-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



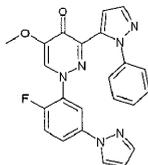
15 Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina (77,7 mg, 0,6 mmol), NaOtBu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 13 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (92 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 4,25 (4H, t, J = 12,2 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 6,63-6,72 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25-7,48 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₈F₃N₅O₂: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Experimental: C, 60,97; H, 3,94; N, 15,47.

Ejemplo 182

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

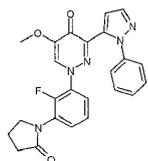


20 Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), pirrolidin-2-ona (0,0456 ml, 0,6 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,1 mmol) y CuI (9,5 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó hasta reflujo durante 13 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (126 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 171-174 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,02-2,19 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 3,69-3,87 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,22-7,58 (7H, m), 7,74-7,89 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₄H₂₀FN₅O₃: C, 64,71; H, 4,53; N, 15,72. Experimental: C, 64,59; H, 4,45; N, 15,67.

Ejemplo 183**1-[2-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

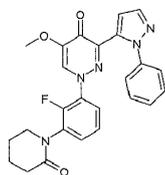
5 Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), pirazol (34,0 mg, 0,5 mmol), 2-hidroxibenzaldehído oxima (27,4 mg, 0,2 mmol), Cu₂O (7,2 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta reflujo durante 14 horas bajo Ar. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recrystalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (8,3 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 186-187 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 6,59-6,66 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,17-7,27 (1H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,56-7,67 (1H, m), 7,76-7,90 (3H, m), 7,93-8,02 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calculado para C₂₃H₁₇FN₆O₂: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Experimental: C, 64,21; H, 4,08; N, 19,42.

10

Ejemplo 184**1-[2-fluoro-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Una suspensión de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,5 mmol), 2-pirrolidinona (46 µl, 0,60 mmol), N,N'-dimetiletilenediamina (22 µl, 0,20 mmol), CuI (19 mg, 0,10 mmol), y K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (AcOEt/hexano = 50%-100%) para dar el compuesto del título (89,4 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amorfo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,26 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89 (3H, s), 6,36 (1H, dd, J = 15,5, 1,9 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,49 (6H, m), 7,73-7,83 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 446 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₀FN₃·0,2H₂O: C, 64,19; H, 4,58; N, 15,59. Experimental: C, 64,00; H, 4,51; N, 15,56.

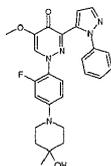
25

Ejemplo 185**1-[2-fluoro-3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

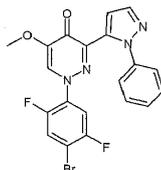
30 Una suspensión de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,500 mmol), 2-piperidona (59,5 mg, 0,600 mmol), N,N'-dimetiletilenediamina (0,022 ml, 0,200 mmol), CuI (19 mg, 0,10 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (AcOEt/hexano = 50%-100%) para dar el compuesto del título (52,3 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amorfo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,97 (4H, t, J = 3,4 Hz), 2,54-2,63 (2H, m), 3,56 (2H, brs), 3,88 (3H, s), 6,36 (1H, dd, J = 15,5, 1,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 16,2, 1,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 14,7, 1,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,40 (3H, d, J = 4,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 460 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₂FN₃O₃·0,5H₂O: C, 64,34; H, 4,93; N, 15,00. Experimental: C, 64,12; H, 4,73; N, 15,13.

35

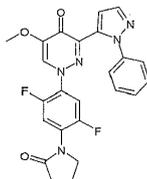
40

Ejemplo 186**1-[2-fluoro-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

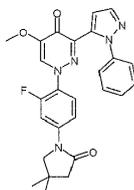
Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,500 mmol), hidrocloreuro de 4-metilpiperidin-4-ol (91 mg, 0,60 mmol), terc-butóxido de sodio (187 mg, 1,95 mmol), Xantphos (23 mg, 0,040 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (9 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó a 90 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0%-20%). El residuo se recristalizó a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (76,2 mg, 32% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,14 (3H, s), 1,39-1,60 (4H, m), 3,20 (2H, ddd, J = 13,2, 8,7, 5,3 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 1,9 Hz), 6,79-6,94 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,29 (1H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₆H₂₆FN₅O₃: C, 65,67; H, 5,51; N, 14,73. Experimental: C, 65,53; H, 5,50; N, 14,66.

Ejemplo 187**1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

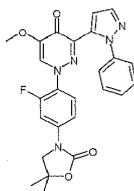
Una mezcla de 3-acetil-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,57 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (16 ml) se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (20 ml) y se añadió fenilhidrazina (2,0 ml, 20 mmol). Esta mezcla se agitó a 130 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/0 a 0/1) y se recristalizó a partir de ¹Pr₂O/AcOEt para dar el compuesto del título (1,05 g, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: mp 211-213 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,77 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,9, 6,6 Hz), 7,22-7,62 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 10,2, 6,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 460 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₀H₁₃BrF₂N₄O₂: C, 52,31; H, 2,85; N, 12,20. Experimental: C, 52,51; H, 2,95; N, 12,20.

Ejemplo 188**1-[2,5-difluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

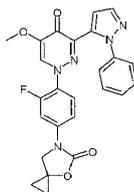
Una suspensión de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,44 mmol), pirrolidin-2-ona (0,040 ml, 0,53 mmol), CuI (17 mg, 0,088 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,019 ml, 0,18 mmol), y K₃PO₄ (187 mg, 0,88 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se agitó a 80 °C durante 14 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/0 a 0/1) después AcOEt/MeOH (10/1) y se recristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (12 mg, 6% de rendimiento) como un sólido marrón pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,06-2,23 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,69-3,91 (4H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,43-7,56 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 11,3, 6,4 Hz), 7,85-7,91 (2H, m), 7,95 (1H, dd, J = 10,5, 7,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 464 [M + H]⁺.

Ejemplo 189**1-[4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,500 mmol), 4,4-dimetil-2-pirrolidinona (67,9 mg, 0,600 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,10 mmol), CuI (9,5 mg, 0,050 mmol), y K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 110 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (AcOEt/ hexano = 50%-100%) y cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano = 50%-100%) para dar el compuesto del título (142,8 mg, 60% de rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,16 (6H, s), 2,39-2,44 (2H, m), 3,58-3,63 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 6,98-7,08 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,35-7,49 (4H, m), 7,68-7,88 (2H, m), 8,37-8,55 (1H, m). LC-MS (ESI) m/z 474 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₆H₂₄FN₅O₃·0,2H₂O: C, 65,45; H, 5,16; N, 14,68. Experimental: C, 65,17; H, 5,16; N, 14,55.

15 Ejemplo 190**1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,500 mmol), 5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona (69,1 mg, 0,600 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 ml, 0,100 mmol), CuI (9,5 mg, 0,050 mmol), y K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 110 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0%-10%) para dar el compuesto del título (157,4 mg, 66% de rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,49 (6H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,33 (1H, s), 7,37-7,48 (3H, m), 7,68 (1H, dd, J = 13,4, 2,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₂FN₅O₄: C, 63,15; H, 4,66; N, 14,73. Experimental: C, 63,09; H, 4,70; N, 14,85.

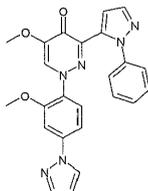
Ejemplo 191**30 6-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}-4-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-ona**

Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,24 g, 0,50 mmol), 4-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-ona (0,068 g, 0,60 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,024 ml, 0,20 mmol), CuI (0,019 g, 0,10 mmol), y K₃PO₄ (0,21 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 110 °C bajo atmósfera de Ar durante 2 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt y se filtró a través de una almohadilla de gel básico de sílice, y después el gel de sílice se lavó con AcOEt. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice básico (0/100-3/97 MeOH/AcOEt) para dar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,17 g, 72% de rendimiento) como un

sólido blanco: mp 200-201 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,85-0,92 (2H, m), 1,33-1,40 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,9, 2,5, 1,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 13,7, 2,5 Hz), 7,77-7,79 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 474 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₀FN₅O₄·H₂O: C, 62,94; H, 4,31; N, 14,68. Experimental: C, 62,83; H, 4,42; N, 14,77.

5 Ejemplo 192

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

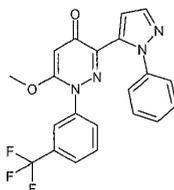


Una mezcla de 3-acetil-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,50 g, 4,41 mmol), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml), y MeOH (15 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.

Una solución del residuo y fenilhidrazina (0,868 ml, 8,82 mmol) en AcOH (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con solución acuosa de NaOH 1M y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (0,921 g, 47% de rendimiento) como un sólido blancuzco: mp 133-135 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 1,9, 2,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,46 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,86 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 441 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₀N₆O₃: C, 65,45; H, 4,58; N, 19,08. Experimental: C, 65,37; H, 4,65; N, 18,88.

Ejemplo 193 (Comparativo)

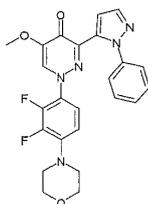
6-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona



A una solución 6-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (0,23 g, 0,58 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió en gotas trimetilsilildiazometano (solución 2 M en dietiléter, 8,0 ml, 16,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano (20/80-100/0) y se recrystalizó a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,023 g, 10% de rendimiento) como cristales blancos: mp 139-141 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,14 (1H, s), 6,97-7,02 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,31-7,44 (6H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 413 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₁₅F₃N₄O₂: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Experimental: C, 61,19; H, 3,71; N, 13,69.

Ejemplo 194

1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

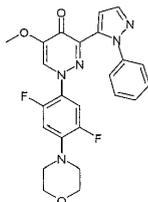


Una mezcla de 3-acetil-1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,55 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,0 ml) se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (2,0 ml) y se

añadió fenilhidrazina (0,11 ml, 1,1 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (1/0 a 10/1) y se recristalizó a partir de $^i\text{Pr}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ para dar el compuesto del título (141 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo: mp 182-183 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,98-3,22 (4H, m), 3,62-3,87 (7H, m), 6,78-6,92 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,21-7,54 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 [M + H] $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: C, 61,93; H, 4,55; N, 15,05. Experimental: C, 61,90; H, 4,58; N, 14,87.

Ejemplo 195

1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Una mezcla de 3-acetil-1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (340 mg, 0,93 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,4 ml) se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (3,4 ml) y se añadió fenilhidrazina (0,18 ml, 1,9 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt/MeOH para dar el compuesto del título (156 mg, 36% de rendimiento) como un sólido naranja pálido: mp 211-212 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,99-3,15 (4H, m), 3,60-3,88 (7H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 12,8, 7,6 Hz), 7,24-7,50 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 [M + H] $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 60,75; H, 4,67; N, 14,76. Experimental: C, 60,98; H, 4,71; N, 14,63.

Ejemplo de ensayo 1

Inhibición de enzima PDE

Se generó la enzima humana PDE10A a partir células Sf9 o COS-7 transfectadas con el gen de longitud completa. La enzima clonada se extrajo de pélets de células homogeneizadas. La enzima extraída de células Sf9 se purificó parcialmente utilizando la columna de afinidad His-tag. La enzima se almacenó a -70 °C hasta su uso. La actividad de PDE se midió utilizando un SPA (ensayo de proximidad de centelleo) (GE Healthcare). Para evaluar la actividad inhibidora, 10 μl de compuestos diluidos en serie se incubaron con 20 μl de enzima PDE en tampón de ensayo (50 mM HEPES-NaOH, 8,3 mM MgCl_2 , 1,7 mM EGTA, BSA al 0,1% (pH 7, 4)) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 1 por ciento ya que los compuestos fueron ensayados por duplicado en placas de media área de 96 pocillos (Corning). Para iniciar la reacción, se añadieron 10 μl de sustrato [^3H] GMPc (25 o 50 nM; encerrado en kits de SPA de GE Healthcare o comprado de PerkinElmer, respectivamente) para un volumen final de ensayo de 40 ml. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron cuentas de itrio SPA que contenían sulfato de Zinc (20 μl a 6 mg / ml) para terminar la reacción de PDE. Después de asentarse durante 60 minutos, las placas de ensayo se contaron en un contador de centelleo (PerkinElmer) para permitir el cálculo de la tasa de inhibición e IC_{50} . La tasa de inhibición se calculó sobre la base de 0% de pocillos de control con DMSO y 100% de pocillos de control sin enzima. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

ES 2 561 181 T3

[Tabla 1]

Ejemplo No.	IC ₅₀ A: menos que 10nM B: 10 - 200 nM	Inhibición porcentual (1uM)
10 (Comparativo)	B	98
13 (Comparativo)	B	96
15 (Comparativo)	B	97
16 (Comparativo)	B	97
17 (Comparativo)	B	97
23 (Comparativo)	A	102
26 (Comparativo)	B	97
30 (Comparativo)	B	87 (a 0,1 µM)
32 (Comparativo)	B	89
36 (Comparativo)	A	90 (a 0,1 µM)
39 (Comparativo)	A	98
46 (Comparativo)	B	97
48 (Comparativo)	A	100
49 (Comparativo)	A	98
52	A	99
54	A	100
57	A	101
59	B	96
64	B	94

[Tabla 2]

Ejemplo No.	IC ₅₀ A: menos que 10nM B: 10 - 200 nM	Inhibición porcentual (0,1uM)
102	A	103
103	A	99
104	A	99
106	A	100
107	A	104
108	A	103
109	A	99
111	A	97
113	A	99
114	A	102
116	A	99
119	A	100
120	A	100
123	A	99
124	A	97
163	A	101
164	A	101
178	A	92
179	A	96
180	A	96
186	A	100
189	A	100
190	A	100
192	A	101

Ejemplo de ensayo 2

Animales

- 5 Los ratones macho ICR fueron suministrados por CLEA Japan, Inc (Japón). Después de la llegada al vivero, se permitió que los animales se aclimataran durante un mínimo de 1 semana. Ellos fueron alojados bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12: 12 horas en un laboratorio de humedad y temperatura controladas y se permitió alimentos y agua ad libitum. El cuidado y uso de los animales y los protocolos experimentales utilizados en este estudio fueron aprobados por el Comité para el Cuidado y Uso de Animales Experimentales de Takeda Pharmaceutical Company, Ltd (Osaka, Japón).
- 10

Administración del fármaco

Los compuestos se suspendieron en metilcelulosa al 0,5% en solución salina o agua destilada, y se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) o oral (p.o.), respectivamente. Metanfetamina (Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.) y MK-801 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) se disolvieron en solución salina, y se administraron por vía subcutánea (sc).
5 Todos los fármacos se administraron en un volumen de 20 ml/kg de peso corporal para los ratones.

Medición de nucleótidos cíclicos de tejido estriatal

Los ratones macho ICR fueron sacrificados por irradiación de microondas focalizada del cerebro 30 minutos después de la administración del compuesto. El cuerpo estriado se aisló y se homogeneizó en HCl 0,5 N seguido por centrifugación. Se midieron las concentraciones sobrenadante de nucleótidos cíclicos utilizando kits de inmunoensayo de enzima (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Todos los datos se representaron como medias más los errores estándar de las medias (n = 5-7) y se analizaron utilizando una prueba de Williams con significación establecida en #P <0,025.
10

Inhibición de hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP) o MK-801

Los modelos animales utilizados de psicosis han sido la medición de la extensión de hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes (por ejemplo anfetamina, cocaína, metanfetamina, MK-801 y fenciclidina) en roedores (Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250). Los compuestos fueron probados por su capacidad para antagonizar la hiperlocomoción inducida por MAP o MK-801 en ratones. Los ratones macho ICR se habituaron al experimento en las cámaras locomotoras con sensores infrarrojos (BrainScienceldea Co., Ltd. Japón). Después de la habituación, los animales fueron tratados con cualquiera de los vehículos o los compuestos (3-100 mg / kg, ip o 1 mg / kg, p.o.), y se administró MK-801 (0,3 mg / kg, s.c.) o MAP (2 mg / kg, s.c.) 30 o 60 minutos después de i.p. o p.o., respectivamente. Se midieron las actividades de locomoción, y se calcularon los recuentos acumulados (30 o 60 minutos antes y 90 minutos después de la administración de estimulantes) en cada grupo de tratamiento. Todos los datos se representaron como medias más los errores estándar de las medias (n = 5-8) y se analizaron utilizando una prueba de Williams con significación establecida en #P <0,025 o prueba t de Dunnett con significación establecida en * P <0,025.
15
20
25

Mejora de déficits (PPI) de inhibición de prepulso inducido por MK-801.

PPI es una medida de regulación sensoriomotora y es una de las pocas medidas neuropsicológicas en las que los seres humanos y roedores pueden ser evaluados de forma similar (Psychopharmacology (Berl) 2001, vol. 156: 117-154). Se evaluó si el compuesto podría revertir los déficit de PPI inducidos por MK-801 utilizando ratones macho ICR. Los compuestos y MK-801 (0,3 mg/kg, sc) se administraron 30 min y 20 min, respectivamente, antes de la prueba. Los experimentos emplearon ocho cámaras de sobresalto acústico SR-LAB (San Diego Instruments, San Diego, CA), cada una formada por un cilindro de plexiglás transparente montado sobre una plataforma y ubicado en cámaras ventiladas, externas atenuantes del sonido. La colocación de los ratones dentro de los cilindros permitió que las respuestas de sobresalto de todo el cuerpo inducidas por los estímulos acústicos sea medidas a través de la transducción de movimiento en señales analógicas por una unidad piezoeléctrico unida a la plataforma. Un altavoz dentro de cada cámara proporcionaba ruido de fondo continuo y los diversos estímulos acústicos. Las sesiones de prueba consistieron en la colocación de los animales individuales en las cámaras de sobresalto y la iniciación del ruido de fondo (70 dB). Después de un periodo de aclimatación de 5 minutos, cada sujeto se presentó con 54 ensayos con intervalos entre ensayos variables (7-23 segundos). Los ensayos consistieron en los siguientes tres tipos: 1) un ensayo de pulso único de 118 dB presentado durante 40 ms tiempo durante el cual la respuesta de sobresalto se registró durante 40 ms a partir de la aparición de los 118 dB, 2) dos tipos de ensayos de prepulso de 118 dB presentado durante 40 ms, que fue precedido 100 ms antes por unos 20 ms de ráfaga de 76 o 82 dB durante el cual la respuesta de sobresalto se registró durante 40 ms a partir de la aparición de los 118 dB, y 3) un ensayo sin estímulo en que sólo el ruido de fondo estaba presente. El porcentaje de PPI se calculó por separado para cada uno de los 2 niveles de dB de prepulso utilizando la siguiente fórmula tradicional: $[(\text{sobresalto máximo media en ensayos de pulso único} - \text{sobresalto máximo promedio en ensayos de prepulso}) / \text{sobresalto máximo medio en ensayos de pulso único}] \times 100$. Todos los datos se representan como medias más los errores estándar de las medias (n = 8-11) y la dependencia en la dosis se analizó utilizando una prueba de Williams con significación establecida en #P <0,025. *P <0,05, prueba t de Student, en comparación con el grupo control. \$ P <0,05, prueba t de Student, en comparación con el grupo tratado con MK-801. Los resultados se muestran en la Fig. 1 a la Fig. 4
30
35
40
45
50

Los gráficos de la Fig. 1. muestran elevación dependiente de la dosis de los contenidos de AMPc (Fig. 1A) y GMPc (Fig. 1B) en el cuerpo estriado de ratón por compuesto A. Treinta minutos después de la administración del compuesto comparativo A, el cuerpo estriado fue aislado de los ratones y a continuación, se midieron los contenidos de AMPc y GMPc utilizando kits EIA.

Los gráficos de la Fig. 2. muestran la inhibición dependiente de la dosis de la hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP) o MK-801 por Compuesto comparativo A. El compuesto comparativo A disminuyó la locomoción espontánea (-30 a 0 min). Por administración 30 min antes del tratamiento con MAP (Fig. 2A) o MK-801

(Fig. 2B), el compuesto comparativo A produjo una inhibición dependiente de la dosis de la hiperlocomoción inducida por estimulante (0-90 min).

5 El gráfico de la Fig. 3. muestra la inversión de los déficit PPI inducidos por MK-801 en prepulso 82 dB por compuesto comparativo A. Administrados por vía intraperitoneal 30 min antes de la prueba, los compuestos produjeron una inversión dependiente de la dosis de los déficit PPI inducidos por MK-801. Risperidona (RIS, 0,3 mg/kg) también revirtió significativamente los déficit de PPI inducidos por MK-801.

El gráfico de la Fig. 4 muestra la inhibición la hiperlocomoción inducida por MK-801 por compuestos en ratones. Administrados por vía oral 60 min antes de del tratamiento con MK-801 (0,3 mg/kg, s.c.), los compuestos produjeron una inhibición significativa de hiperlocomoción inducida por estimulante (0-90 min).

10 Los compuestos en las figuras (Fig. 1 a la Fig. 4) corresponden al siguiente ejemplo.

Compuesto A (Ejemplo Comparativo 10)

Compuesto B (Ejemplo 104)

Compuesto C (Ejemplo 108)

Compuesto D (Ejemplo 120)

15 Compuesto E (Ejemplo 163)

Compuesto F (Ejemplo 164)

Compuesto G (Ejemplo 180)

Compuesto H (Ejemplo 192)

Ejemplo de Formulación 1

20 (1) Compuesto del Ejemplo 1 10,0g

(2) Lactosa 70,0g

(3) Almidón de maíz 50,0g

(4) Almidón soluble 7,0g

(5) Estearato de magnesio 3,0g

25 Después se granularon 10,0g del compuesto en la realización 1 y 3,0g de estearato de magnesio en 70 ml de solución acuosa de almidón soluble (7,0g como almidón soluble) y después se secaron, La mezcla resultante se mezcló con 70,0g de lactosa y 50,0g de almidón de maíz (lactosa, almidón de maíz, almidón soluble y estearato de magnesio eran todos los productos en cumplimiento con la Farmacopea Japonesa 14a Edición). La mezcla se comprimió para obtener un comprimido

30 Aplicabilidad industrial

El medicamento de la presente invención puede utilizarse como medicamento para prevenir y tratar trastornos psicóticos tal como esquizofrenia.

Lista de citas

Literatura patente

35 **Literatura patente 1**

WO2006072828

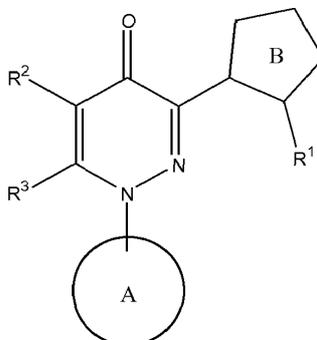
Literatura patente 2

WO2008001182

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que

- 5 R¹ representa
un sustituyente,
R² representa
un sustituyente,
R³ representa
- 10 un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,
Anillo A representa
un anillo aromático que puede estar sustituido, y
Anillo B representa
un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido;
- 15 en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes A;
- [Grupo de sustituyentes A]
- (1) un átomo de halógeno;
- 20 (2) un grupo nitro;
(3) un grupo ciano;
(4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;
(5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
(6) un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- 25 (7) un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido;
(8) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
(9) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
(10) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
(11) un grupo aril C₆₋₁₄ - alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido;
- 30 (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
(13) un grupo hidroxil;

- (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (17) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 5 (18) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido;
- 10 (23) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo que puede estar sustituido;
- (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (26) un grupo mercapto;
- (27) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 15 (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- (32) un grupo formilo;
- 20 (33) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (36) un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- 25 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (40) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- (42) un grupo alquilsulfino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 30 (43) un grupo cicloalquilsulfino C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (45) un grupo heterocíclico-sulfino que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- 35 (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo;

- (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,
- 5 grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido,
- grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
- formilamino,
- 10 grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
- 15 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
- grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- 20 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- 25 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido",

el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y

el "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,

- 5 [Grupo de sustituyentes B]
- (a) un átomo de halógeno;
- (b) un grupo hidroxilo;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo ciano;
- 10 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno que puede estar sustituido;
- 15 (i) un grupo amino que puede estar sustituido;
- (j) un cicloalquilo C₃₋₇;
- (k) un alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (l) un formilo;
- (m) un alquil C₁₋₁₀-carbonilo;
- 20 (n) un cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo;
- (o) un aril C₆₋₁₄-carbonilo;
- (p) un aralquil C₇₋₁₆-carbonilo;
- (q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;
- (r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;
- 25 (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;
- (t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;
- (u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;
- (v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;
- (w) un carbamoilo;
- 30 (x) un tiocarbamoilo;
- (y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;
- (z) un di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;
- (aa) un mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y
- 35 (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,
- y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",

- el "cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 5 el "aril C₆₋₁₄-alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 10 el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- 15 el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- 20 el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
- 25 el "cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
- el "grupo amino que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di- aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",

el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",

el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",

5 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y

el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:

10 [Grupo de sustituyentes B']

(a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

15 (b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y

20 (c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

o una sal de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en el que

R² representa

30 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R² representa

35 un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R² representa

un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

40 R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R¹ representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R¹ representa

5 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

10 R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R³ representa

un átomo de hidrógeno.

15 11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

20 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

(5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

25 (7) un grupo ciano,

(8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,

(9) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquínilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,

(11) un grupo tetrahidropiranilo que puede estar sustituido,

30 (12) un grupo dihidropiranilo que puede estar sustituido,

(13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,

(15) un grupo alquilsulfínilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

(16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.

35 12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
- 5 (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,
 (6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y
 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido.
- 10 **13.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que
 Anillo A representa
 un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de
 (1) un átomo de halógeno,
 15 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
 (5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀,
 (6) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆, y
 20 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.
- 14.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que
 25 Anillo A representa
 un anillo de benceno que está sustituido con
 (1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y
 (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un
 30 grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.
- 15.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, en el que
 el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa
 35 un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo oxazolidino, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidino.
- 16.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que
 Anillo B representa
 40 un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.
- 17.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

Anillo B representa

un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

18. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

5 Anillo B representa

un anillo de pirazol.

19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R¹ representa

10 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R² representa

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R³ representa

15 un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

20 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

(5) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

25 (7) un grupo ciano,

(8) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido,

(9) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido,

(11) un grupo tetrahidropirano que puede estar sustituido,

30 (12) un grupo dihidropirano que puede estar sustituido,

(13) un grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonil)-amino que puede estar sustituido,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido,

(15) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

(16) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, y

35 Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol o un anillo de tetrazol, cada uno de los que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 19, en el que.

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido,

5 (3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,

(5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C_{1-10} ,

(6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{2-6} , y

10 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido.

21. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R^1 representa

15 un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , y un grupo alcoxi C_{1-10} ,

R^2 representa

un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , y un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,

20 R^3 representa

un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C_{1-10} ,

Anillo A representa

un anillo de benceno que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

25 (2) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,

(5) un grupo halógeno alquilsulfoniloxi C_{1-10} ,

(6) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{2-6} , y

30 (7) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno,

Anillo B representa

35 un anillo de pirazol que además puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido por halógeno.

22. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en el que

R^1 representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,

40 R^2 representa

un grupo alcoxi C_{1-10} ,

R³ representa

un átomo de hidrógeno,

Anillo A representa

un anillo de benceno que está sustituido con

5 (1) (i) 1 o 2 átomos de halógeno, o (ii) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y

(2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

10 Anillo B representa

un anillo de pirazol.

23. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 22, en el que

el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

15 un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

24. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en el que

R¹ representa

20 un grupo aromático que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo aromático que está sustituido con

(a) un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido, y

25 (2) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno que puede estar sustituido, y

(b) uno o más sustituyentes adicionales.

25. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 24, en el que

R¹ representa

30 un grupo fenilo que puede estar sustituido,

R² representa

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

R³ representa

35 un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

Anillo A representa

un anillo de benceno que

está sustituido con un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido,

40 (2) un grupo dihidropiranilo que puede estar sustituido,

(3) un grupo tetrahidropiraniolo que puede estar sustituido, y

(4) un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido,

y puede estar sustituido por otros sustituyentes, y

5 Anillo B representa

un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de isoxazol, un anillo de 1,3-oxazol, un anillo de furano, o un anillo de tiofeno, cada uno de los que puede estar sustituido.

26. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, en el que

10 el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piridilo, un grupo piperazinilo, o un grupo tiazolilo.

27. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 24, en el que

15 Los otros sustituyentes son 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo oxo,

(3) un grupo hidroxilo,

(4) un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido,

20 (5) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido,

(6) un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} ,

(7) un grupo morfolin-4-il sulfonilo,

(8) un grupo ciano,

(9) un grupo carbamoilo,

25 (10) un grupo halógeno alquilsulfonilo C_{1-10} ,

(11) un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquino C_{2-6} ,

(12) un grupo di-alquil C_{1-10} -amino,

(13) un grupo mono-(alquil C_{1-10} -carbonil)-amino,

(14) un grupo alcoxi C_{1-10} -carbonilo,

30 (15) un grupo fenoxi,

(16) un grupo alquilsulfinilo C_{1-10} ,

(17) un grupo bencimidazol-2-iloxi, y

(18) un grupo bencimidazol-2-il sulfonilo.

28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 24, en el que

35 R^1 representa

un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno,

R^2 representa

un grupo alcoxi C_{1-10} ,

R^3 representa

un átomo de hidrógeno,

Anillo A representa

un anillo de benceno,

5 que está sustituido con un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos que puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo halógeno alcoxi C₁₋₁₀, un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno,

y que además puede sustituirse con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y

10 Anillo B representa

un anillo de pirazol.

29. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 28, en el que

el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 átomo de oxígeno, y 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos representa

15 un grupo morfolino, un grupo pirrolilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo dihidropirazolilo, un grupo piperidilo, un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo imidazolilo o un grupo imidazolidinilo.

30. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

20 1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

31. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

1-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

32. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

25 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

33. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

34. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

30 **35.** El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

36. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

35 3-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

37. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

38. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

40 1-[4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

39. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

40. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es

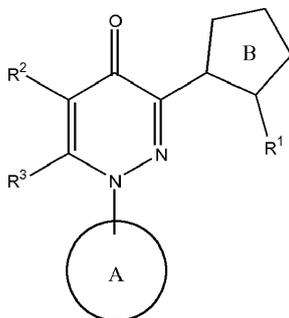
5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona, o una sal del mismo.

5 41. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

42. El medicamento de acuerdo a la reivindicación 41 para su uso en la inhibición de fosfodiesterasa 10A.

43. El medicamento de acuerdo a la reivindicación 41 para su uso en la prevención o tratamiento de esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

10 44. Uso de un compuesto de fórmula (I₀):



en el que

R¹ representa

un sustituyente,

15 R² representa

un sustituyente,

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,

Anillo A representa

20 un anillo aromático que puede estar sustituido, y

Anillo B representa

un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido, en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes

25 A;

[Grupo de sustituyentes A]

(1) un átomo de halógeno;

(2) un grupo nitro;

(3) un grupo ciano;

30 (4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;

(5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

(6) un grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido;

(7) un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido;

- (8) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (9) un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (10) un grupo aralquilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (11) un grupo aril C_{6-14} - alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido;
- 5 (12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;
- (13) un grupo hidroxilo;
- (14) un grupo alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (15) un grupo cicloalquiloxi C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (16) un grupo ariloxi C_{6-14} que puede estar sustituido;
- 10 (17) un grupo aralquiloxi C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (18) un grupo alquil C_{1-10} -carboniloxi que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C_{1-10} -carboniloxi que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C_{1-10} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (21) un grupo di-alquil C_{1-10} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- 15 (22) un grupo aril C_{6-14} -carboniloxi que puede estar sustituido;
- (23) un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (26) un grupo mercapto;
- 20 (27) un grupo alquilsulfanilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfanilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- 25 (32) un grupo formilo;
- (33) un grupo alquil C_{1-10} -carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (36) un grupo aralquilcarbonilo C_{7-16} que puede estar sustituido;
- 30 (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- (38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (40) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
- (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- 35 (42) un grupo alquilsulfino C_{1-10} que puede estar sustituido;
- (43) un grupo cicloalquilsulfino C_{3-7} que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfino C_{6-14} que puede estar sustituido;

- (45) un grupo heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido;
- (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- (48) un grupo sulfinamoilo;
- 5 (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo;
- (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- 10 grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido,
- grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
- 15 formilamino,
- grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
- 20 grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
- grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
- grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
- grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
- 25 grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
- y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

- el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 5 el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y
 el "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 10 sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los
 sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,
 [Grupo de sustituyentes B]
 (a) un átomo de halógeno;
 (b) un grupo hidroxilo;
 (c) un grupo nitro;
 15 (d) un grupo ciano;
 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
 (f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
 (g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
 20 (h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno,
 azufre y oxígeno que puede estar sustituido;
 (i) un grupo amino que puede estar sustituido;
 (j) un cicloalquilo C₃₋₇;
 (k) un alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
 (l) un formilo;
 25 (m) un alquil C₁₋₁₀-carbonilo;
 (n) un cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo;
 (o) un aril C₆₋₁₄-carbonilo;
 (p) un aralquil C₇₋₁₆-carbonilo;
 (q) un alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo;
 30 (r) un ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo;
 (s) un aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo;
 (t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;
 (u) un alquilsulfinilo C₁₋₁₀;
 (v) un alquilsulfonilo C₁₋₁₀;
 35 (w) un carbamoilo;
 (x) un tiocarbamoilo;
 (y) un mono-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

(z) un di-alquilcarbamoilo C_{1-10} ;

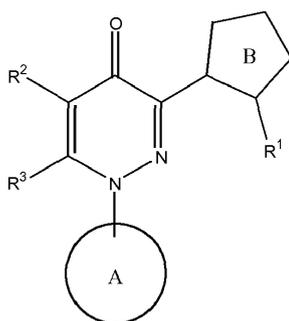
(aa) a mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoilo; y

(bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,

- 5 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- el "ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C_{3-7} -alquino C_{2-6} que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilo C_{3-7} que puede estar sustituido",
- 10 el "arilo C_{6-14} que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C_{7-16} que puede estar sustituido",
- el "aril C_{6-14} -alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "cicloalquiloxi C_{3-7} que puede estar sustituido",
- 15 el "ariloxi C_{6-14} que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C_{7-16} que puede estar sustituido",
- el "aril C_{6-14} -carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- 20 el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C_{3-7} que puede estar sustituido",
- el "arilsulfanilo C_{6-14} que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C_{7-16} que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- 25 el "cicloalquil C_{3-7} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aril C_{6-14} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquil C_{7-16} -carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfonilo C_{3-7} que puede estar sustituido",
- 30 el "arilsulfonilo C_{6-14} que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfinilo C_{3-7} que puede estar sustituido",
- el "arilsulfinilo C_{6-14} que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
- el "grupo amino que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C_{3-7} que puede estar sustituido",

- el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
- 5 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",
- 10 el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y
- el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- 15 sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:
- [Grupo de sustituyentes B']
- (a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- 20
- (b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y
- 25
- (c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxilo C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- 30
- o una sal de los mismos,
- 35 en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

45. Un compuesto de fórmula (I₀):



en el que

R¹ representa

un sustituyente,

5 R² representa

un sustituyente,

R³ representa

un átomo de hidrógeno, o un sustituyente,

Anillo A representa

10 un anillo aromático que puede estar sustituido, y

Anillo B representa

un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido, en el que el sustituyente para R¹, R², o R³, los sustituyentes de "un anillo aromático que puede estar sustituido" para el Anillo A, o los sustituyentes de "un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido" para el Anillo B se selecciona del grupo de sustituyentes A;

15

[Grupo de sustituyentes A]

(1) un átomo de halógeno;

(2) un grupo nitro;

(3) un grupo ciano;

20 (4) un grupo carboxi que puede estar esterificado;

(5) un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

(6) un grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido;

(7) un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido;

(8) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;

25 (9) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

(10) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;

(11) un grupo aril C₆₋₁₄ - alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido;

(12) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

(13) un grupo hidroxilo;

30 (14) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

(15) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido;

(16) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

- (17) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (18) un grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (19) un grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (20) un grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- 5 (21) un grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (22) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido;
- (23) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido;
- (24) un grupo heterocíclico-oxi que puede estar sustituido;
- (25) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- 10 (26) un grupo mercapto;
- (27) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (29) un grupo arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- 15 (31) un grupo heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido;
- (32) un grupo formilo;
- (33) un grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido;
- (34) un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (35) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- 20 (36) un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido;
- (37) un grupo heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido;
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (40) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- 25 (41) un grupo heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido;
- (42) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
- (43) un grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido;
- (44) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
- (45) un grupo heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido;
- 30 (46) un grupo sulfo;
- (47) un grupo sulfamoilo;
- (48) un grupo sulfinamoilo;
- (49) un grupo sulfenamoilo;
- (50) un grupo tiocarbamoilo;
- 35 (51) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido;
- (52) un amino,
- grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,

- grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido,
 grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
 grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido,
 grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido,
- 5 grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido,
 formilamino,
 grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido,
- 10 grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido,
 grupo carbamoilamino que puede estar sustituido,
 grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido,
 grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido,
- 15 grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido,
 grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido,
 y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- 20 el "grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carboniloxi que puede estar sustituido",
- 25 el "grupo mono-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
 el "grupo di-alquil C₁₋₁₀-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo alquilsulfinilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbamoilo que puede estar sustituido",
 el "grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",
 el "grupo alquil C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo mono-(alquil C₁₋₁₀-carbonilo)-amino que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo alcoxi C₁₋₁₀-carbonilamino que puede estar sustituido", y
 el "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₁₀ que puede estar sustituido",

sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del siguiente grupo de sustituyentes B, el número de los sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3,

[Grupo de sustituyentes B]

- (a) un átomo de halógeno;
 - 5 (b) un grupo hidroxilo;
 - (c) un grupo nitro;
 - (d) un grupo ciano;
 - (e) un grupo arilo C_{6-14} que puede estar sustituido;
 - (f) un grupo ariloxi C_{6-14} que puede estar sustituido;
 - 10 (g) un grupo aralquiloxi C_{7-16} que puede estar sustituido;
 - (h) un grupo mono- o di- heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno que puede estar sustituido;
 - (i) un grupo amino que puede estar sustituido;
 - (j) un cicloalquilo C_{3-7} ;
 - 15 (k) un alcoxi C_{1-10} que puede estar sustituido;
 - (l) un formilo;
 - (m) un alquil C_{1-10} -carbonilo;
 - (n) un cicloalquil C_{3-7} -carbonilo;
 - (o) un aril C_{6-14} -carbonilo;
 - 20 (p) un aralquil C_{7-16} -carbonilo;
 - (q) un alcoxi C_{1-10} -carbonilo;
 - (r) un ariloxi C_{6-14} -carbonilo;
 - (s) un aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo;
 - (t) un alquilsulfanilo C_{1-10} ;
 - 25 (u) un alquilsulfinilo C_{1-10} ;
 - (v) un alquilsulfonilo C_{1-10} ;
 - (w) un carbamoilo;
 - (x) un tiocarbamoilo;
 - (y) un mono-alquilcarbamoilo C_{1-10} ;
 - 30 (z) un di-alquilcarbamoilo C_{1-10} ;
 - (aa) un mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoilo; y
 - (bb) un mono- o di-carbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,
- y entre el grupo de sustituyentes A mencionado más arriba,
- 35 el "ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede estar sustituido",
 - el "aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo que puede estar sustituido",
 - el "cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido",
 - el "cicloalquilo C_{3-7} que puede estar sustituido",

- el "arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-alquenilo C_{2,6} que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido",
- 5 el "cicloalquiloxi C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carboniloxi que puede estar sustituido",
- el "mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede estar sustituido",
- 10 el "heterocíclico-oxi que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-oxi aromático que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfanilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfanilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "aralquilsulfanilo C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- 15 el "heterocíclico-sulfanilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquil C₃₋₇-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "aralquil C₇₋₁₆-carbonilo que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido",
- 20 el "cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- el "heterocíclico-sulfonilo que puede estar sustituido",
- el "cicloalquilsulfinilo C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "arilsulfinilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- 25 el "heterocíclico-sulfinilo que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilo que puede estar sustituido",
- el "grupo amino que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₇ que puede estar sustituido",
- el "grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",
- 30 el "grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ que puede estar sustituido",
- el "grupo amino heterocíclico que puede estar sustituido",
- el "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo cicloalquil C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-carbonilamino que puede estar sustituido",
- 35 el "grupo cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo heterocíclico-oxicarbonilamino que puede estar sustituido",
- el "grupo carbamoilamino que puede estar sustituido",

el "grupo alquilsulfonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino que puede estar sustituido",
 el "grupo sulfonilamino heterocíclico que puede estar sustituido", y
 el "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede estar sustituido",

- 5 sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes B mencionado más arriba y el siguiente grupo de sustituyentes B', el número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes:

[Grupo de sustituyentes B']

- 10 (a) alquilo C₁₋₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- 15 (b) alqueno C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo; y
- 20 (c) alquino C₂₋₆, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₁₀, mono- o di-arilamino C₆₋₁₄, mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- 25 o una sal de los mismos,

para su uso en la prevención o tratamiento de esquizofrenia, autismo, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, obesidad, adicción a fármacos o trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

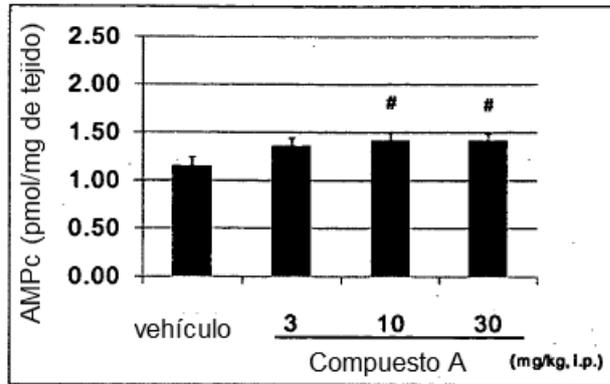


Fig. 1A

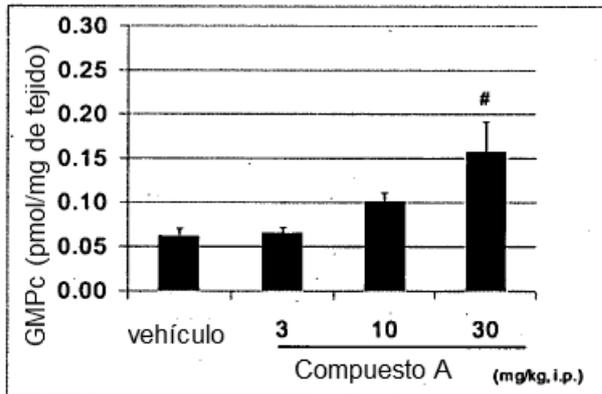


Fig. 1B

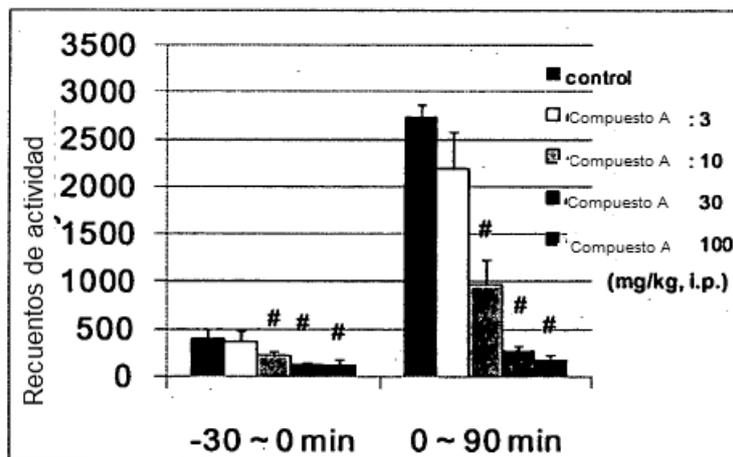


Fig. 2A

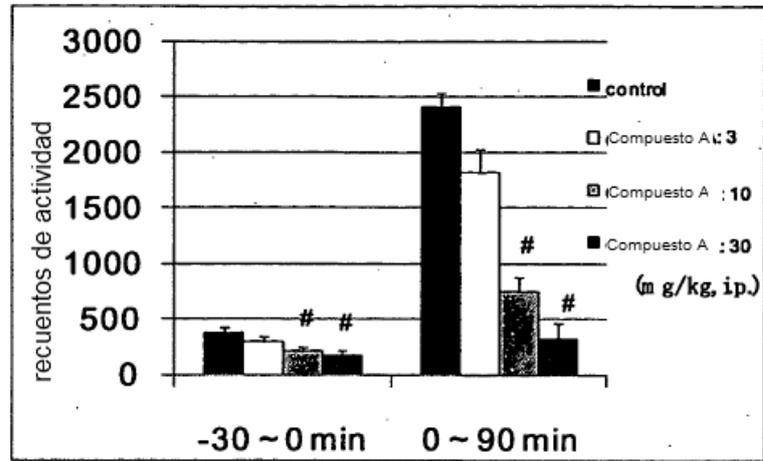


Fig. 2B

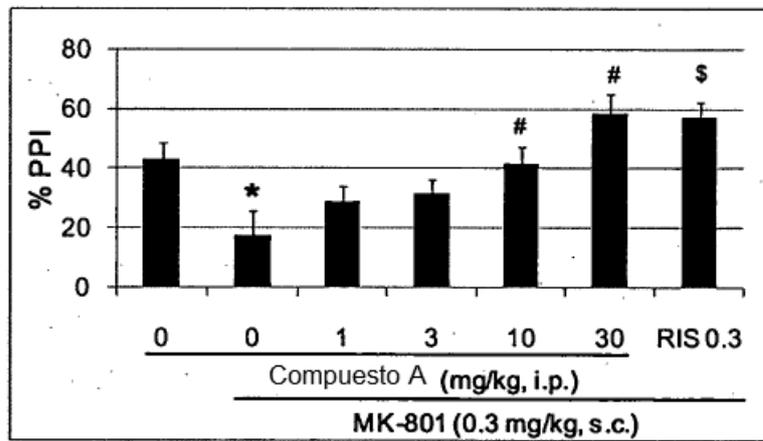


Fig. 3

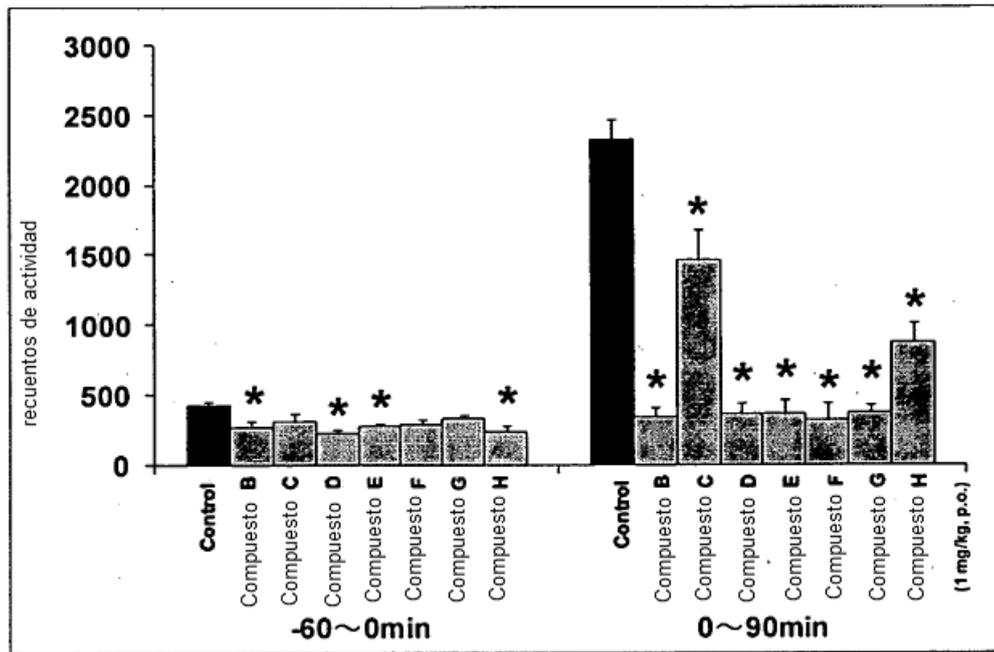


Fig. 4