

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 510**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07B 37/10 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2014 PCT/JP2014/054780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14129668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014 E 14709759 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2958896**

54 Título: **Método de producción de compuestos de piridazinona**

30 Prioridad:

21.02.2013 JP 2013032326

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

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:

**FUKUDA, NAOHIRO y
IKEMOTO, TOMOMI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 510 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

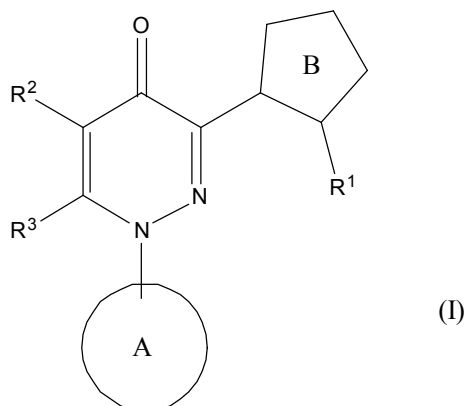
Método de producción de compuestos de piridazinona

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método industrialmente ventajoso de producción de un compuesto de piridazinona.

Antecedentes de la invención

Se sabe que un compuesto de piridazinona representado por la siguiente fórmula:



en la que

10 R¹ es un sustituyente,

R² es un átomo de hidrógeno o un sustituyente,

R³ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente,

el anillo A es un anillo aromático que puede estar sustituido, y

el anillo B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que puede estar sustituido,

15 tiene una gran seguridad y una superior actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 10A, que es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la esquizofrenia, y similares (Documento de patente 1).

Como método de producción de un compuesto de piridazinona, se conocen métodos descritos en los Documentos de patente 1 a 6 y Documentos no de patente 1 a 5.

20 Hay una demanda para la provisión de un método ventajoso para producir un compuesto de piridazinona, que sea apropiado para la producción industrial.

Lista de documentos**Documentos de patente**

Documento de patente 1: WO 2010/090737

Documento de patente 2: WO 2010/094762

25 Documento de patente 3: WO 2010/063610

Documento de patente 4: WO 2012/018058

Documento de patente 5: WO 2012/018059

Documento de patente 6: WO 2012/020780

Documentos no de patente

30 Documento no de patente 1: Journal of Heterocyclic Chemistry, 18(2), 333–334, 1981

Documento no de patente 2: Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1962, 657, 156–61

Documento no de patente 3: Annali di Chimica (Roma, Italia) 1958, 48, 1342–1348

Documento no de patente 4: Designed Monomers and Polymers, 2004, 7(5), 445–459

Documento no de patente 5: Applied Organometallic Chemistry, 2004, 18(7), 343–352

Síntesis de la invención

5 Problemas a resolver por medio de la invención

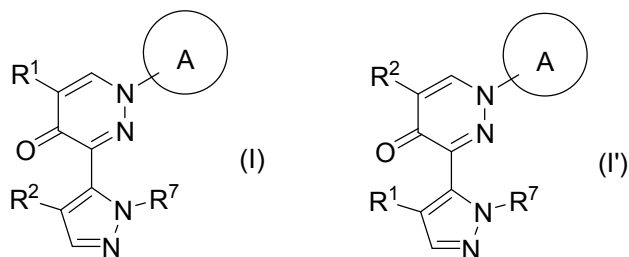
La presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo método para producir con facilidad un compuesto de piridazinona representado por la siguiente fórmula (I) o (I') con alto rendimiento y a bajo coste, que es apropiado para la producción industrial.

Medios de resolver los problemas

- 10 Los presentes inventores han encontrado que, empleando una ruta vía el compuesto representado por la siguiente fórmula (Vb) o fórmula (V'b) (o fórmula (V) o fórmula (V')) a partir del compuesto representado por la siguiente fórmula (II) como un material de partida, que es una dicetona asimétrica, el compuesto de piridazinona representado por la siguiente fórmula (I) o (I') se puede producir con facilidad con alto rendimiento, a bajo coste, en un método apropiado para la producción industrial, con regioselectividad debida a la estructura del sustituyente, que dio como
- 15 resultado la terminación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención es la siguiente:

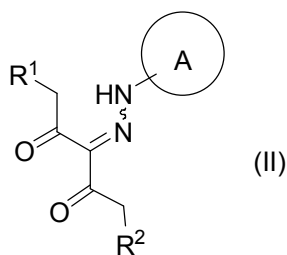
[1] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (I'):



en la que

- 20 R¹ y R² son cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi),
 el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido y
 R⁷ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
 con tal de que se excluya un compuesto en el que R¹ y R² son los mismos grupos,
- 25 o una de sus mezclas o una de sus sales (de aquí en adelante se denominarán compuesto (I) o compuesto (I') o una de sus mezclas), que comprende

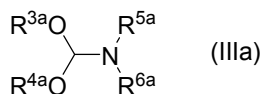
etapa (1): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

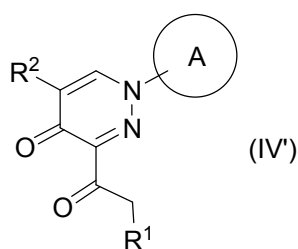
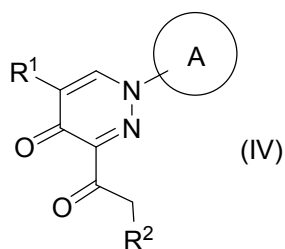
30

o una de sus sales (de aquí en adelante se denominará compuesto (II)), con un compuesto representado por la fórmula (IIIa):



en la que

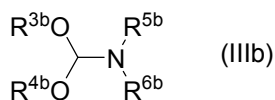
- 5 R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (IIIa)), para dar un compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV'):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

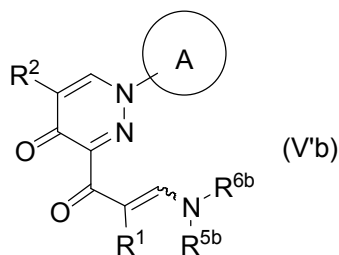
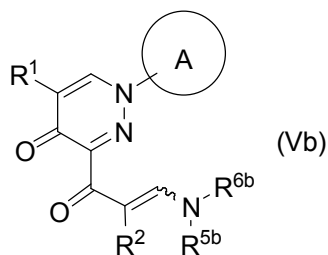
- 10 o una de sus mezclas o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (IV) o compuesto (IV') o una de sus mezclas);

etapa (2): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') o una de sus mezclas o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula (IIIb):



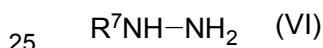
15 en la que

- R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (IIIb)), para dar un compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b):



- 20 en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad, o una de sus mezclas o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (Vb) o compuesto (V'b) o una de sus mezclas); y

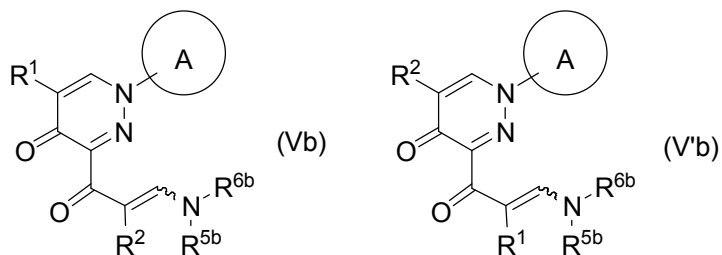
etapa (3): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b) o una de sus mezclas o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (VI):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (VI)).

[2] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b):



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi),

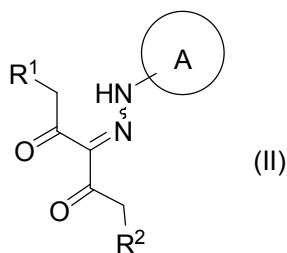
5 el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido y

R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

con tal de que se excluya un compuesto en el que R^1 y R^2 son los mismos grupos,

o una de sus mezclas o una de sus sales, que comprende

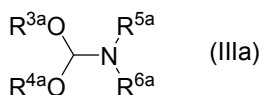
etapa (1): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



10

en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

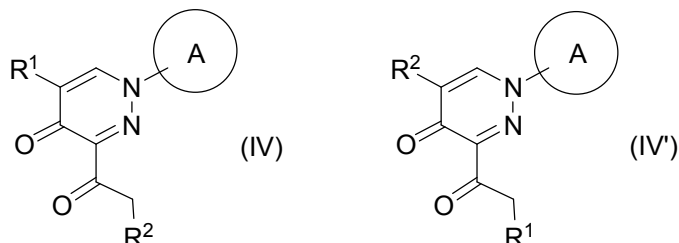
o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (IIIa):



en la que

15 R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV'):

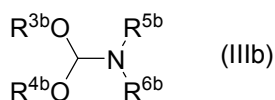


en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus mezclas o una de sus sales; y

20

etapa (2): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') o una de sus mezclas o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula (IIIb):

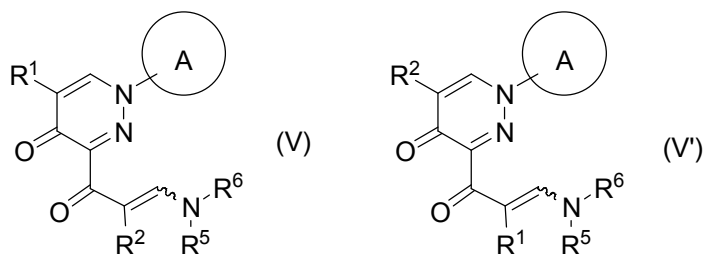


- 5 en la que R^{3b} y R^{4b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad,
o una de sus sales.

[3] El método del punto [1] o [2] antes mencionado, en el que el compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') obtenidas o una de sus mezclas o una de sus sales obtenidas en la etapa (1) se somete a la etapa (2) sin aislamiento.

- 10 [4] El método de cualquiera de los puntos [1] a [3] antes mencionados, en el que las etapas (1) y (2) se llevan a cabo a de 0 a 80°C.

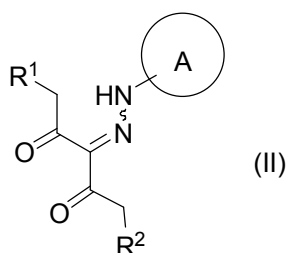
[5] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (V) o la fórmula (V'):



en la que

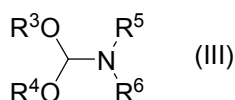
- 15 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi),
el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido, y
 R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,
con tal de que se excluya un compuesto en el que R^1 y R^2 son los mismos grupos,
o una de sus mezclas o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (V) o compuesto (V') o una
20 de sus mezclas), que comprende

etapa (1 y 2): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (III):



- 25 en la que R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad,
o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (III)).

[6] El método del punto [5] antes mencionado, en el que la etapa (1 y 2) se lleva a cabo a de 0 a 80°C.

[7] El método de cualquiera de los puntos [1] a [3] antes mencionados, en el que

5 R^1 es un grupo de anillo aromático opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NHR^8$, $-NR^8R^{8'}$ o $-SR^8$ en las que R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno de C_{2-10} opcionalmente sustituido, un grupo alquino de C_{2-10} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno de C_{3-10} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalcadieno de C_{4-10} opcionalmente sustituido, un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo de C_{8-14} opcionalmente sustituido o un grupo arilalqueno de C_{8-13} opcionalmente sustituido,

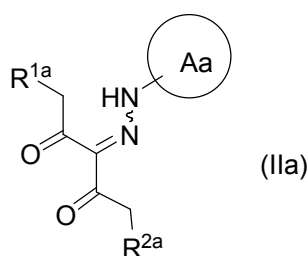
10 R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, (3) un grupo alqueno de C_{2-10} opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquino de C_{2-10} opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente sustituido, y

el compuesto representado por la fórmula (IV) o una de sus sales se obtiene en la etapa (1).

[8] El método de cualquiera de los puntos [1] a [7] antes mencionados, en el que R^1 es metoxi y R^2 es un átomo de hidrógeno.

15 [9] El método de cualquiera de los puntos [1], [3], [7] y [8] antes mencionados, en el que el anillo A es 4-(pirazol-1-il)-2-fluorobenceno y R^7 es fenilo.

[10] Un compuesto representado por la fórmula (IIa):



en la que

20 R^{1a} es $-OR^9$, en la que R^9 es un sustituyente (excluyendo un grupo etenilo y un grupo bencilo), y

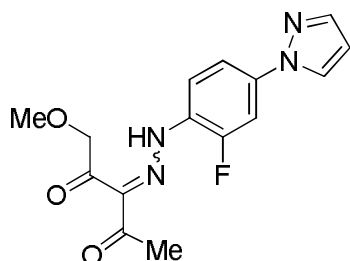
R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

el anillo Aa es un anillo aromático opcionalmente sustituido,

con tal de que

25 se excluya un compuesto en el que R^{1a} y R^{2a} son los mismos grupos, y se excluyan 1-metoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona y 1-fenoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona, o una de sus sales (de aquí en adelante denominado compuesto (IIa)).

[11] Un compuesto representado por la fórmula:



que es 3-[2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden]-1-metoxipentano-2,4-diona o una de sus sales.

30 Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, a partir del compuesto (II) como un material de partida, que es una dicetona asimétrica, se puede producir con facilidad un compuesto de piridazona (I) o (I') con alto rendimiento, a bajo coste, en un método apropiado para la producción industrial, con regioselectividad debida a la estructura del sustituyente.

[Descripción detallada de la invención]

El "átomo de halógeno", en la presente memoria descriptiva, quiere decir un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

5 El "grupo alquilo C₁₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo alquilo de C₁₋₆.

10 El "(grupo) alquilo de C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, o similares.

El "grupo alqueno de C₂₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 5-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno, o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo alqueno de C₂₋₆.

15 El "(grupo) alqueno de C₂₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 5-hexeno, o similares.

20 El "(grupo) alquino de C₂₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, 5-hexino, 1-heptino, 1-octino, o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo alquino de C₂₋₆.

El "(grupo) alquino de C₂₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, 5-hexino, o similares.

25 El "(grupo) alcoxi de C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, o similares.

El "(grupo) alqueno de C₂₋₆-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, o similares.

30 El "(grupo) alquino de C₂₋₆-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 1-butiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi, 5-hexiniloxi, o similares.

El "(grupo) alquilo de C₁₋₆-dioxo" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, o similares.

35 El "(grupo) alcoxi de C₁₋₆-carbonilo" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, o similares.

El "(grupo) alquilo de C₁₋₆-carbonilo" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, o similares.

40 El "(grupo) mono-alquilo de C₁₋₆-amino" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, o similares.

El "(grupo) di-alquilo de C₁₋₆-amino" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, diterc-butilamino, o similares.

45 El "grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalquilo de C₃₋₆.

El "(grupo) cicloalquilo de C₃₋₈" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o similares.

50 El "(grupo) cicloalquilo de C₃₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, del (grupo) cicloalquilo de C₃₋₈ antes mencionado.

El "(grupo) cicloalquil de C₃₋₈-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, o similares.

El "(grupo) cicloalquil de C₃₋₆-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, o similares.

- 5 El "(grupo) cicloalquenilo de C₃₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo, 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohepten-1-ilo, 2-ciclohepten-1-ilo), ciclooctenilo (por ejemplo, 1-cicloocten-1-ilo, 2-cicloocten-1-ilo, 3-cicloocten-1-ilo), ciclononenilo (por ejemplo, 1-ciclononen-1-ilo, 2-ciclononen-1-ilo, 3-ciclononen-1-ilo), o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalquenilo de C₃₋₈.

- 10 El "(grupo) cicloalquenilo de C₃₋₈" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), o similares.

- 15 El "(grupo) cicloalquenil de C₃₋₈-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropeniloxi (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-iloxi), ciclobuteniloxi (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-iloxi), ciclopenteniloxi (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-iloxi, 3-ciclopenten-1-iloxi), ciclohexeniloxi (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-iloxi, 3-ciclohexen-1-iloxi), o similares.

- 20 El "(grupo) cicloalcadienilo de C₄₋₁₀" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, 1,5-ciclohexadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, 1,3-ciclooctadien-1-ilo, 1,4-ciclooctadien-1-ilo, 1,5-ciclooctadien-1-ilo, 1,6-ciclooctadien-1-ilo, 1,7-ciclooctadien-1-ilo, 2,4-ciclooctadien-1-ilo, 2,5-ciclooctadien-1-ilo, 2,6-ciclooctadien-1-ilo, 2,7-ciclooctadien-1-ilo, 3,5-ciclooctadien-1-ilo, 3,6-ciclooctadien-1-ilo, o similares. Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalcadienilo de C₄₋₆.

- 25 El "(grupo) cicloalcadienilo de C₄₋₆" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, 1,5-ciclohexadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, o similares.

- 30 El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ antes mencionados cada uno opcionalmente forma un grupo anillo condensado con un anillo bencénico. Los ejemplos de grupo anillo condensado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, y similares.

- 35 Además, el grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ antes mencionados son opcionalmente un grupo hidrocarbonado puente de C₇₋₁₀. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado puente de C₇₋₁₀ incluyen biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]decilo, adamantilo, y similares.

- 40 Además, el grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ antes mencionados pueden formar opcionalmente un grupo anillo espiránico con un cicloalcano de C₃₋₁₀, cicloalqueno de C₃₋₁₀ o cicloalcadieno de C₄₋₁₀. Los ejemplos del cicloalcano de C₃₋₁₀, cicloalqueno de C₃₋₁₀ y cicloalcadieno de C₄₋₁₀ incluyen anillos correspondientes al grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ antes mencionado. Los ejemplos del grupo anillo espiránico incluyen espiro[4.5]decan-8-ilo, y similares.

El "(grupo) arilo de C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, o similares.

El "(grupo) aril de C₆₋₁₄-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, o similares.

- 45 El "(grupo) aralquilo de C₇₋₁₄" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, bencilo, fenetilo, o similares.

El "(grupo) aralquilo de C₈₋₁₄" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, fenetilo, o similares.

El "(grupo) aralquil de C₇₋₁₄-oxi" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, o similares.

- 50 El "(grupo) aril de C₈₋₁₃-alquenilo" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, estililo, o similares.

El "(grupo) hidrocarbonado" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₋₁₀, un grupo alquenilo de C₂₋₁₀, un grupo alquinilo de C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀, un grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₄, un grupo aril de C₈₋₁₃-

alqueniolo, o similares.

El "grupo heterocíclico" en la presente memoria descriptiva quiere decir un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático.

5 El "grupo heterocíclico aromático" en la presente memoria descriptiva quiere decir un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático condensado, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros, específicamente, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros.

10 El "grupo heterocíclico aromático monocíclico" quiere decir, por ejemplo, un grupo anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado) y sus ejemplos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo), y similares.

25 El "grupo heterocíclico aromático condensado" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo condensado formado por condensación del anillo correspondiente con el grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros antes mencionado y un hidrocarburo aromático de C_{6-14} ; o un grupo derivado de un anillo condensado formado por condensación del anillo correspondiente con los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros antes mencionados y sus ejemplos incluyen quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ejemplo, 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiefen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), y similares.

40 El "grupo heterocíclico no aromático" en la presente memoria descriptiva quiere decir un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o un grupo heterocíclico no aromático condensado, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 12 miembros, específicamente, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros.

45 El "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado) y sus ejemplos incluyen azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopiranilo (por ejemplo, dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), oxetanilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por

ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (por ejemplo, dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo), y similares.

El "grupo heterocíclico no aromático condensado" en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo condensado formado por condensación del anillo correspondiente con el grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros antes mencionado y un hidrocarburo aromático de C_{6-14} ; un grupo derivado de un anillo condensado formado por condensación del anillo correspondiente con el grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros antes mencionado; un grupo derivado de un anillo condensado formado por condensación del anillo correspondiente con el heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros antes mencionado y el anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros antes mencionado; o uno de sus grupos parcialmente saturados y sus ejemplos dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahydroquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahydroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), y similares.

El "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" y el "grupo heterocíclico no aromático condensado" antes mencionados están opcionalmente en puente y sus ejemplos incluyen 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo, y similares.

El "grupo de anillo aromático" en la presente memoria descriptiva quiere decir un grupo arilo de C_{6-14} o un grupo heterocíclico aromático.

El "anillo aromático" en la presente memoria descriptiva quiere decir un hidrocarburo aromático de C_{6-14} o un heterociclo aromático.

El "hidrocarburo aromático de C_{6-14} " en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, benceno o naftaleno.

El "heterociclo aromático" en la presente memoria descriptiva quiere decir un anillo correspondiente al "grupo heterocíclico aromático" antes mencionado.

El "cicloalcano de C_{3-10} " en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, o similares.

El "cicloalqueno de C_{3-10} " en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloocteno, ciclónoneno, ciclodeceno, o similares.

El "cicloalcadieno de C_{4-10} " en la presente memoria descriptiva quiere decir, por ejemplo, 1,3-ciclobutadieno, 1,3-ciclopentadieno, 1,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclopentadieno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,5-ciclohexadieno, 2,4-ciclohexadieno, 2,5-ciclohexadieno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,5-ciclooctadieno, 1,6-ciclooctadieno, 1,7-ciclooctadieno, 2,4-ciclooctadieno, 2,5-ciclooctadieno, 2,6-ciclooctadieno, 2,7-ciclooctadieno, 3,5-ciclooctadieno, 3,6-ciclooctadieno, o similares.

La definición de cada símbolo en las fórmulas se explica a continuación.

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi).

Los ejemplos del "sustituyente" para R^1 o R^2 incluyen un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un átomo de halógeno.

El grupo alquilo de C_{1-10} , grupo alquenilo de C_{2-10} y grupo alquinilo de C_{2-10} antes mencionados ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" opcionalmente tienen de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del siguientes Grupo Sustituyente A. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

ES 2 645 510 T3

Grupo Sustituyente A:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo ciano;
- (3) un grupo nitro;
- 5 (4) un grupo hidroxilo;
- (5) un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
- 10 (d) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (6) un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- 15 (d) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (7) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 20 (d) un grupo cicloalqueno de C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (e) un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (f) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros;
- (8) un grupo alqueno de C₂₋₆-oxi (por ejemplo, viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 25 (9) un grupo alqueno de C₂₋₆-oxi (por ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (10) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 30 (11) un grupo cicloalqueno de C₃₋₈-oxi (por ejemplo, ciclopropeniloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (12) un grupo aril de C₆₋₁₄-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (13) un grupo aralquil de C₇₋₁₄-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (14) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo de C₁₋₆,
- 35 (b) un grupo cicloalquilo de C₃₋₆,
- (c) un grupo arilo de C₆₋₁₄,
- (d) un grupo alcoxi de C₁₋₆,
- (e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,

ES 2 645 510 T3

- (f) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros,
 - (g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y
 - (h) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
- (15) un grupo sulfamilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
- 5 (a) un grupo alquilo de C_{1-6} ,
- (b) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} ,
- (c) un grupo arilo de C_{6-14} ,
- (d) un grupo alcoxi de C_{1-6} ,
- (e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,
- 10 (f) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros,
- (g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y
- (h) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
- (16) un grupo formilo;
- (17) un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo;
- 15 (18) un grupo alqueniil de C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo, acrililo, butenoilo, pentenoilo, hexenoilo, heptenoilo);
- (19) un grupo alquiniil de C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo, propioloilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo, pentinilcarbonilo, hexinilcarbonilo);
- (20) un grupo cicloalquil de C_{3-8} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);
- 20 (21) un grupo cicloalqueniil de C_{3-8} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropenilcarbonilo, ciclobutenilcarbonilo, ciclopentenilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo);
- (22) un grupo aril de C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo);
- (23) un grupo cicloalquil de C_{3-8} -alquil de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilacetilo, 3-ciclopropilpropionilo, ciclobutilacetilo, ciclopentilacetilo, ciclohexilacetilo, ciclohexilpropionilo);
- 25 (24) un grupo cicloalqueniil de C_{3-8} -alquil de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopentenilacetilo, ciclohexenilacetilo, 3-ciclohexenilpropionilo, 3-ciclohexenilpropionilo);
- (25) un grupo aralquil de C_{7-14} -carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo);
- (26) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazolilcarbonilo);
- 30 (27) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilcarbonilo, isobenzofuranilcarbonilo, benzotienilcarbonilo, isobenzotienilcarbonilo, indolilcarbonilo, isoindolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, bencimidazolilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo);
- (28) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilcarbonilo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, tietanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, tiolanilcarbonilo, piperidilcarbonilo);
- 35 (29) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilcarbonilo);
- (30) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
- 40 (a) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo cicloalquil de C_{3-8} -carbonilo,

- (d) un grupo aril de C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (e) un grupo heterociclicarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,
- (f) un grupo heterociclicarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros,
- (g) un grupo heterociclicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y
- 5 (h) un grupo heterociclicarbonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
- (31) un grupo sulfanilo;
- (32) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (33) un grupo alqueniil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, vinilsulfanilo, propenilsulfanilo);
- (34) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, etinilsulfanilo, propinilsulfanilo);
- 10 (35) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);
- (36) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfanilo, ciclobutenilsulfanilo);
- (37) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfanilo (por ejemplo, fenilsulfanilo);
- (38) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfanilo);
- (39) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfanilo);
- 15 (40) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfiniil (por ejemplo, metilsulfiniil, etilsulfiniil);
- (41) un grupo alqueniil de C₂₋₆-sulfiniil (por ejemplo, vinilsulfiniil, propenilsulfiniil);
- (42) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfiniil (por ejemplo, etinilsulfiniil, propinilsulfiniil);
- (43) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-sulfiniil (por ejemplo, ciclopropilsulfiniil, ciclobutilsulfiniil);
- (44) un grupo cicloalqueniil C₃₋₈-sulfiniil (por ejemplo, ciclopropenilsulfiniil, ciclobutenilsulfiniil);
- 20 (45) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfiniil (por ejemplo, fenilsulfiniil);
- (46) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfiniil (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfiniil);
- (47) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfiniil (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfiniil);
- (48) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo);
- (49) un grupo alqueniil C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, vinilsulfonilo, propenilsulfonilo);
- 25 (50) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, etinilsulfonilo, propinilsulfonilo);
- (51) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo);
- (52) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo);
- (53) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo);
- (54) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfonilo);
- 30 (55) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfonilo);
- (56) un grupo aril de C₆₋₁₄-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo);
- (57) un grupo heterocicliisulfonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo, piridilsulfonilo);
- 35 (58) un grupo heterocicliisulfonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilsulfonilo, isobenzofuranilsulfonilo);
- (59) un grupo heterocicliisulfonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilsulfonilo, azetidilsulfonilo);
- (60) un grupo heterocicliisulfonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo,

dihidrobenzofuranilsulfonilo);

(61) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(62) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 10 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(63) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, piperazinilo, dihidrooxadiazolilo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 15 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 20 (d) un grupo oxo;

(64) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 25 (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (d) un grupo oxo;

(65) un grupo heterocicliloxi aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi);

- 30 (66) un grupo heterocicliloxi aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuraniloxi, isobenzofuraniloxi, benzotieniloxi, isobenzotieniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, bencimidazoliloxi, benzoxazoliloxi);

(67) un grupo heterocicliloxi no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiraniloxi, azetidiloxi, oxetaniloxi, tietaniloxi, pirrolidiniloxi, tetrahidrofuriloxi, tiolaniloxi, piperidiloxi);

(68) un grupo heterocicliloxi no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuraniloxi);

- 35 (69) un grupo carboxi;
 (70) un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo;

(71) un grupo alqueniil de C₂₋₆-oxi-carbonilo (por ejemplo, viniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo);

- 40 (72) un grupo alquiniil de C₂₋₆-oxi-carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo);

(73) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo);

(74) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropeniloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo,

ciclopenteniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo);

(75) un grupo aril de C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo);

5 (76) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alcoxi de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, ciclopentilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo, ciclohexiletiloxicarbonilo);

(77) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-alcoxi de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopentenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexeniletiloxicarbonilo, ciclohexenilpropiloxicarbonilo);

(78) un grupo aralquil de C₇₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo);

10 (79) un grupo mono-alquil de C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, propiltiocarbamoilo);

(80) un grupo di-alquil de C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, dipropiltiocarbamoilo);

(81) un grupo alquil de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, 2-metilpropanoiloxi);

(82) un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil; y

15 (83) un grupo alquilen de C₁₋₆-dioxil (por ejemplo, metilendioxil, etilendioxil).

20 El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ antes mencionados ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo Sustituyente B. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Grupo Sustituyente B:

(1) el Grupo Sustituyente A antes mencionado;

(2) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxil,

(d) un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano, y

30 (iii) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(e) un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano, y

(iii) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

35 (f) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo de C₁₋₆,

(h) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,

(i) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros,

(j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros,

40 (k) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros,

(l) un grupo carboxil, y

- (m) un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (3) un grupo alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- 5 (c) un grupo alcoxi de C_{1-6} ,
- (d) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo de C_{1-6} ,
- (e) un grupo carboxilo, y
- (f) un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo;
- (4) un grupo aralquilo de C_{7-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi de C_{1-6} , y
- (d) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y
- (5) un grupo oxo.
- 15 El grupo arilo de C_{6-14} , grupo aralquilo de C_{7-14} y grupo aril de C_{8-13} -alqueno antes mencionados ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- 20 El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" ejemplificado como el "sustituyente" para R^1 o R^2 opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico aromático incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo y los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico no aromático incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado.
- 25 Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- Los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" ejemplificado como el "sustituyente" para R^1 o R^2 incluyen un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo de C_{1-10} , un grupo alqueno de C_{2-10} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo cicloalqueno de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aralquilo de C_{8-14} , un grupo aril de C_{8-13} -alqueno, un grupo alquilo de C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático), y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 30 El grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen
- (1) un átomo de halógeno;
- 35 (2) un grupo ciano;
- (3) un grupo nitrilo;
- (4) un grupo hidroxilo;
- (5) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- 40 (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (d) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (6) un grupo arilo de C_{7-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

ES 2 645 510 T3

- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (d) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 5
- (7) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (d) un grupo cicloalqueno de C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 10
- (e) un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (f) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros;
- (8) un grupo alqueno de C_{2-6} -oxi (por ejemplo, viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 15
- (9) un grupo alquino de C_{2-6} -oxi (por ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - (10) un grupo cicloalquil C_{3-8} -oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - (11) un grupo cicloalqueno de C_{3-8} -oxi (por ejemplo, ciclopropeniloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 20
- (12) un grupo aril de C_{6-14} -oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - (13) un grupo aralquil de C_{7-14} -oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - (14) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo de C_{1-6} ,
 - (b) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} ,
- 25
- (c) un grupo arilo de C_{6-14} ,
 - (d) un grupo alcoxi de C_{1-6} ,
 - (e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,
 - (f) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros,
 - (g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y
- 30
- (h) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
 - (15) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo de C_{1-6} ,
 - (b) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} ,
 - (c) un grupo arilo de C_{6-14} ,
- 35
- (d) un grupo alcoxi de C_{1-6} ,
 - (e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,
 - (f) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros,
 - (g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y

- (h) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
- (16) un grupo formilo;
- (17) un grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo;
- (18) un grupo alqueniil de C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, acriloiilo, butenoilo, pentenoilo, hexenoilo, heptenoilo);
- 5 (19) un grupo alquiniil de C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, propioliilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo, pentinilcarbonilo, hexinilcarbonilo);
- (20) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);
- 10 (21) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-carbonilo (por ejemplo, ciclopropenilcarbonilo, ciclobutenilcarbonilo, ciclopentenilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo);
- (22) un grupo aril de C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoiilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo);
- (23) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilacetilo, 3-ciclopropilpropionilo, ciclobutilacetilo, ciclopentilacetilo, ciclohexilacetilo, ciclohexilpropionilo);
- 15 (24) un grupo cicloalqueniil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopentenilacetilo, ciclohexenilacetilo, 3-ciclohexenilpropionilo, 3-ciclohexenilpropionilo);
- (25) un grupo aralquil de C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo);
- (26) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirroliilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazolilcarbonilo);
- 20 (27) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilcarbonilo, isobenzofuranilcarbonilo, benzotienilcarbonilo, isobenzotienilcarbonilo, indolilcarbonilo, isoindolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, bencimidazolilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo);
- (28) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilcarbonilo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, tietanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, tiolanilcarbonilo, piperidilcarbonilo);
- 25 (29) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilcarbonilo);
- (30) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 30 (b) un grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-carbonilo,
- (d) un grupo aril de C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (e) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros,
- (f) un grupo heterocicliilcarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros,
- 35 (g) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, y
- (h) un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros;
- (31) un grupo sulfanilo;
- (32) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (33) un grupo alqueniil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, vinilsulfanilo, propenilsulfanilo);
- 40 (34) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, etinilsulfanilo, propinilsulfanilo);
- (35) un grupo cicloalquilsulfanilo de C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);
- (36) un grupo cicloalqueniilsulfanilo de C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropenilsulfanilo, ciclobutenilsulfanilo);

- (37) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfanilo (por ejemplo, fenilsulfanilo);
- (38) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfanilo);
- (39) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfanilo);
- (40) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- 5 (41) un grupo alquenil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, vinilsulfanilo, propenilsulfanilo);
- (42) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfanilo (por ejemplo, etinilsulfanilo, propinilsulfanilo);
- (43) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);
- (44) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfanilo, ciclobutenilsulfanilo);
- (45) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfanilo (por ejemplo, fenilsulfanilo);
- 10 (46) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfanilo);
- (47) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfanilo);
- (48) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo);
- (49) un grupo alquenil de C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, vinilsulfonilo, propenilsulfonilo);
- (50) un grupo alquiniil de C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, etinilsulfonilo, propinilsulfonilo);
- 15 (51) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo);
- (52) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo);
- (53) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo);
- (54) un grupo cicloalquil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfonilo);
- (55) un grupo cicloalquenil de C₃₋₈-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfonilo);
- 20 (56) un grupo aril de C₆₋₁₄-alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo);
- (57) un grupo heterocicliisulfonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo, piridilsulfonilo);
- (58) un grupo heterocicliisulfonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilsulfonilo, isobenzofuranilsulfonilo);
- 25 (59) un grupo heterocicliisulfonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilsulfonilo, azetidinsulfonilo);
- (60) un grupo heterocicliisulfonilo no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilsulfonilo);
- 30 (61) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 35 (62) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- 40 (c) un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

- (63) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidino, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, piperazino, dihidrooxadiazolilo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- 5 (b) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (d) un grupo oxo;
- (64) un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (d) un grupo oxo;
- (65) un grupo heterocicliloxi aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi);
- 15 (66) un grupo heterocicliloxi aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuraniloxi, isobenzofuraniloxi, benzotieniloxi, isobenzotieniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, bencimidazoliloxi, benzoxazoliloxi);
- (67) un grupo heterocicliloxi no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiraniloxi, azetidinoxi, oxetaniloxi, tietaniloxi, pirrolidinoxi, tetrahidrofuriloxi, tiolaniloxi, piperidiloxi);
- 20 (68) un grupo heterocicliloxi no aromático condensado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuraniloxi);
- (69) un grupo carboxi;
- (70) un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo;
- (71) un grupo alquenoil de C_{2-6} -oxi-carbonilo (por ejemplo, viniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo);
- 25 (72) un grupo alquinoil de C_{2-6} -oxi-carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo);
- (73) un grupo cicloalquil de C_{3-8} -oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo);
- 30 (74) un grupo cicloalquenoil de C_{3-8} -oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropeniloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo, ciclopropeniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo);
- (75) un grupo aril de C_{6-14} -oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo);
- (76) un grupo cicloalquil de C_{3-8} -alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo);
- 35 (77) un grupo cicloalquenoil de C_{3-8} -alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilpropiloxicarbonilo);
- (78) un grupo aralquil de C_{7-14} -oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo);
- (79) un grupo mono-alquil de C_{1-6} -tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, propiltiocarbamoilo);
- 40 (80) un grupo di-alquil de C_{1-6} -tiocarbamoilo (por ejemplo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, dipropiltiocarbamoilo);
- (81) un grupo alquil de C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, 2-metilpropanoiloxi);
- (82) un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; y

(83) un grupo alquilen de C₁₋₆-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi).

El grupo alqueno de C₂₋₁₀ y grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A antes mencionado. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ y grupo heterocíclico no aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo arilo de C₆₋₁₄, grupo aralquilo de C₈₋₁₄, grupo aril de C₈₋₁₃-alqueno y grupo heterocíclico aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" ejemplificados como el "sustituyente" para R¹ o R² incluyen un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo de C₁₋₁₀, un grupo alqueno de C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₄, un grupo aril de C₈₋₁₃-alqueno, un grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático), y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

El grupo alquilo de C₁₋₁₀, grupo alqueno de C₂₋₁₀ y grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ y grupo heterocíclico no aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₄, grupo aril de C₈₋₁₃-alqueno y grupo heterocíclico aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" ejemplificados como el "sustituyente" para R¹ o R² incluyen un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₁₀, un grupo alqueno de C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₄, un grupo aril de C₈₋₁₃-alqueno, un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático), y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y un grupo acilo. Cuando el amino está disustituido, los dos sustituyentes en combinación opcionalmente forman un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El grupo alquilo de C₁₋₁₀ y grupo alqueno de C₂₋₁₀ tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ y grupo heterocíclico no aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo arilo de C₆₋₁₄, grupo aralquilo de C₇₋₁₄, grupo aril de C₈₋₁₃-alqueno y grupo heterocíclico aromático tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo acilo" ejemplificados como el sustituyente para el "grupo amino" incluyen aquellos similares al "grupo acilo" mencionados a continuación ejemplificados como el "sustituyente" para R¹ o R².

Los ejemplos del "grupo acilo" ejemplificados como el "sustituyente" para R¹ o R² incluyen un grupo representado por la fórmula: -COR^A, -CO-OR^A, -SO₃R^A, -S(O)₂R^A, -SOR^A, -CO-NR^AR^B, -CS-NR^AR^B, o -S(O)₂NR^AR^B, en las que R^A es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico

opcionalmente sustituido y R^A y R^B son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o R^A y R^B opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y similares.

- 5 Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado” del grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido para R^A , R^A o R^B incluyen un grupo alquilo de C_{1-10} , un grupo alquenilo de C_{2-10} , un grupo alquinilo de C_{2-10} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo de C_{3-10} , un grupo cicloalcadienilo de C_{4-10} , un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aralquilo de C_{7-14} , un grupo aril de C_{8-13} -alquenilo, y similares.

- 10 El grupo alquilo de C_{1-10} , grupo alquenilo de C_{2-10} y grupo alquinilo de C_{2-10} antes mencionados ejemplificados como el “grupo hidrocarbonado” tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 15 El grupo cicloalquilo de C_{3-10} , grupo cicloalquenilo de C_{3-10} y grupo cicloalcadienilo de C_{4-10} antes mencionados ejemplificados como el “grupo hidrocarbonado” tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 20 El grupo arilo de C_{6-14} , grupo aralquilo de C_{7-14} y grupo aril de C_{8-13} -alquenilo antes mencionados ejemplificados como el “grupo hidrocarbonado” tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 25 El “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R^A , R^A o R^B opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico aromático incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo y los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico no aromático incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 30 Los ejemplos del “heterociclo que contiene nitrógeno” del “heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno” formado por R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, como un átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Los ejemplos preferibles del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, y similares.

- 35 El heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 40 Los ejemplos preferibles del “acilo opcionalmente sustituido” incluyen

(1) un grupo formilo;

(2) un grupo carboxi;

(3) un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

- 45 (4) un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(5) un grupo cicloalquil de C_{3-10} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);

(6) un grupo aril de C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(7) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

- 50 (a) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo y un grupo carboxi, y

(b) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alcoxi de C_{1-6} -carbonilo;

(8) un grupo alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo aril de C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo);

(10) un grupo sulfamoilo;

5 (11) un grupo tiocarbamoilo;

(12) un grupo heterociclilcarbonilo aromático (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

10 (13) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilcarbonilo, pirrolidinocarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

y similares.

15 R¹ es preferentemente un grupo de anillo aromático opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NHR⁸, -NR⁸R⁸ o -SR⁸ en las que R⁸ y R⁸ son cada uno independientemente un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo arilalquenilo de C₈₋₁₃ opcionalmente sustituido.

20 El "grupo de anillo aromático" del "grupo de anillo aromático opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 El grupo alquilo de C₁₋₁₀, grupo alquenilo de C₂₋₁₀ y grupo alquinilo de C₂₋₁₀ del "grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido", "grupo alquenilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido" y "grupo alquinilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido" para R⁸ o R⁸ tienen cada uno opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 El grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo C₄₋₁₀ del "grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido" y "grupo cicloalcadienilo de C₄₋₁₀ opcionalmente sustituido" para R⁸ o R⁸ tienen cada uno opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

35 El grupo arilo de C₆₋₁₄, grupo aralquilo de C₈₋₁₄ y grupo aril de C₈₋₁₃-alquenilo del "grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido" y "grupo aril de C₈₋₁₃-alquenilo opcionalmente sustituido" para R⁸ o R⁸ tienen cada uno opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R¹ es

más preferentemente un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, -OR⁸ o -SR⁸ en las que R⁸ es como se definió con anterioridad,

45 adicionalmente más preferentemente un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, -OR⁸ o -SR⁸ en las que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆), un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido,

aún más preferentemente,

(i) un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),

50 (ii) -OR⁸ en la que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo)) o un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) o

(iii) -SR⁸ en la que R⁸ es un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo).

En otra realización, R¹ es

más preferentemente un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido u -OR⁸ en la que R⁸ es como se definió con anterioridad,

- 5 aún más preferentemente un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido u -OR⁸ en la que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆), un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido,

aún más preferentemente -OR⁸ en la que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆),

aún más preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₆),

- 10 aún más preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), particular y preferentemente metoxi.

R² es preferentemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, (3) un grupo alqueno de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquino de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido.

- 15 R² es

más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆),

aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆),

- 20 aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo,

particular y preferentemente, un átomo de hidrógeno.

Como combinación preferible,

- 25 R¹ es un grupo anillo aromático opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NHR⁸, -NR⁸R⁸ o -SR⁸, en las que R⁸ y R^{8'} son cada uno independientemente un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquino de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo arilalqueno de C₈₋₁₃ opcionalmente sustituido, y

- 30 R² es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, (3) un grupo alqueno de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquino de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Como combinación más preferible,

- 35 R¹ es un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, -OR⁸ o -SR⁸ en las que R⁸ es como se definió con anterioridad, y

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆).

Como combinación más preferible adicional,

- 40 R¹ es un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, -OR⁸ o -SR⁸ en las que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆), un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido, y

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆).

Como combinación aún más preferible,

R¹ es

- 45 (i) un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),

(ii) $-OR^8$, en la que R^8 es un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo)) o un grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), o

(iii) $-SR^8$ en la que R^8 es un grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

5 El anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido.

El "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido" para el anillo A opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado excluyendo un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10 El anillo A es

preferentemente un hidrocarburo aromático de C_{6-14} opcionalmente sustituido,

más preferentemente un benceno opcionalmente sustituido,

aún más preferentemente benceno sustituido con grupos cíclicos (preferentemente un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo)) y opcionalmente también sustituido,

15 aún más preferentemente benceno sustituido con grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y opcionalmente también sustituidos con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

20 aún más preferentemente benceno sustituido con un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y también opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

aún más preferentemente benceno sustituido con un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

particular y preferentemente, benceno sustituido con un átomo de flúor y un pirazolilo (en particular, 4-(pirazol-1-il)-2-fluorobenceno).

25 R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

30 Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 incluyen aquellos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" ejemplificado como el "sustituyente" para R^1 o R^2 .

R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son

preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

35 más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

aún más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

particular y preferentemente, todos metilo.

R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} son

40 preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

aún más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

particular y preferentemente, todos metilo.

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son

preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

5 más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

aún más preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

particular y preferentemente, todos metilo.

R^7 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

10 Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” para R^7 incluyen aquellos similares al “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” ejemplificados como el “sustituyente” para R^1 o R^2 .

Los ejemplos del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R^7 incluyen aquellos similares al “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” ejemplificados como el “sustituyente” para R^1 o R^2 .

R^7 es

preferentemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

15 más preferentemente un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido,

aún más preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido,

particular y preferentemente, fenilo.

R^{1a} es $-OR^9$ en la que R^9 es un sustituyente (excluyendo un grupo etenilo y un grupo bencilo).

20 Los ejemplos del “sustituyente” para R^9 incluyen aquellos similares al “sustituyente” para R^1 o R^2 . Se excluyen de R^9 un grupo etenilo y un grupo bencilo.

R^{1a} es

preferentemente $-OR^9$ en la que R^9 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido (excluyendo un grupo etenilo y un grupo bencilo),

25 más preferentemente $-OR^9$ en la que R^9 es un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}), un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo de C_{8-14} opcionalmente sustituido),

aún más preferentemente $-OR^9$ en la que R^9 es un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

aún más preferentemente un grupo alcoxi de C_{1-10} (preferentemente un grupo alcoxi de C_{1-6}),

30 aún más preferentemente un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

particular y preferentemente, metoxi.

R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

Los ejemplos del “sustituyente” para R^{2a} incluyen aquellos similares al “sustituyente” para R^1 o R^2 .

35 R^{2a} es preferentemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, (3) un grupo alqueno de C_{2-10} opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquino de C_{2-10} opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente sustituido.

R^{2a} es

más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

40 aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo,
particular y preferentemente, un átomo de hidrógeno.

El anillo Aa es un anillo aromático opcionalmente sustituido.

5 Los ejemplos del “anillo aromático opcionalmente sustituido” para el anillo Aa incluyen aquellos similares al “anillo aromático opcionalmente sustituido” para el anillo A.

El anillo Aa es

preferentemente un hidrocarburo aromático de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido,
más preferentemente un benceno opcionalmente sustituido,

10 aún más preferentemente benceno sustituido con grupos cíclicos (preferentemente grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y opcionalmente también sustituidos,

aún más preferentemente benceno sustituido con grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y opcionalmente también sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

15 aún más preferentemente benceno sustituido con un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo), y también sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

aún más preferentemente benceno sustituido con un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de flúor),

20 particular y preferentemente, benceno sustituido con un átomo de flúor y un pirazolilo (en particular, 4-(pirazol-1-il)-2-fluorobenceno).

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen un compuesto en el que

R¹ es

(i) un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),

25 (ii) -OR⁸ en la que R⁸ es un grupo alquilo de C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo)) o un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), o

(iii) -SR⁸ en la que R⁸ es un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

30 el anillo A es benceno sustituido con grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros (preferentemente pirazolilo) y opcionalmente además opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente un átomo de flúor), y

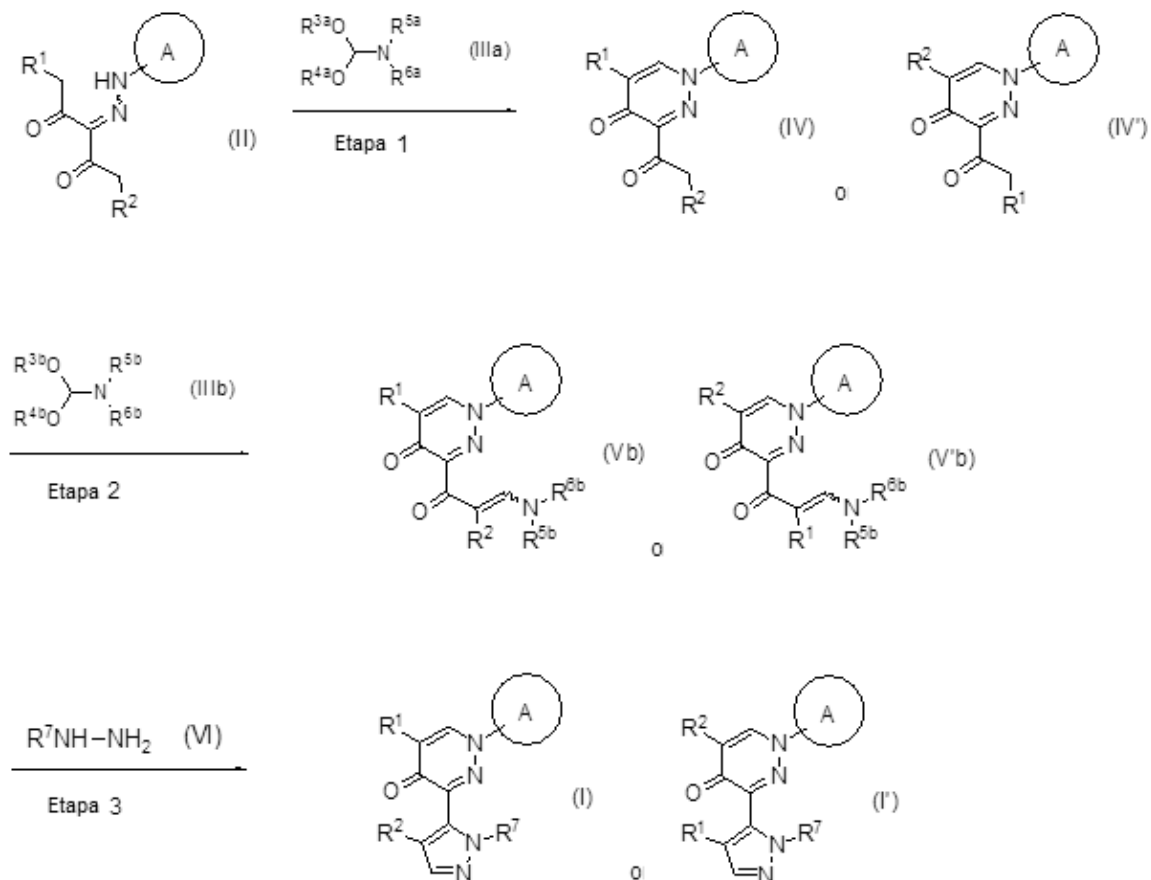
R⁷ es fenilo,

particularmente 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (compuesto A).

Cada etapa en el método de producción de la presente invención se explica a continuación.

35

El compuesto de piridazinona de la presente invención se produce de acuerdo con las siguientes etapas.



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Etapa 1

- 5 En esta etapa, el compuesto (IV) o el compuesto (IV') o una de sus mezclas se produce haciendo reaccionar el compuesto (II) con compuesto (IIIa).

Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 o un método análogo.

- 10 Los ejemplos del compuesto (IIIa) incluyen dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida, dietilacetal de la N,N-dimetilformamida, diisopropilacetal de la N,N-dimetilformamida, dipropilacetal de la N,N-dimetilformamida, dimetilacetal de la N,N-dietilformamida, y similares.

La cantidad de compuesto (IIIa) a usar es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 50 moles, por 1 mol de compuesto (II).

- 15 La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular mientras que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, y similares), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, y similares), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares), agua y disolventes mezcla de los mismos.

La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de 1 a 80 veces en peso, con relación al compuesto (II).

La reacción se lleva a cabo generalmente a de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 80°C, más preferentemente de 0 a 70°C, aún más preferentemente de 0 a 65°C.

- 25 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (II) y compuesto (IIIa) y la temperatura de

reacción, es generalmente de 0,1 a 24 h, preferentemente de 0,5 a 10 h.

Si bien el producto se puede usar para la siguiente reacción como la mezcla de reacción o como un producto en bruto, o también se puede aislar de acuerdo con un método convencional a partir de la mezcla de reacción y también se puede purificar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción como un producto en bruto desde el punto de vista de la facilidad.

Cuando se obtiene una mezcla de compuesto (IV) y compuesto (IV'), mientras que el compuesto (IV) y el compuesto (IV') se pueden aislar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, la mezcla preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción desde el punto de vista de la facilidad.

Dado que R^1 es diferente de R^2 en la presente invención, el compuesto (IV) o el compuesto (IV') o una de sus mezclas se obtiene en esta etapa. La reacción avanza selectivamente dependiendo de la combinación de R^1 y R^2 . Por ejemplo,

cuando R^1 es un grupo anillo aromático opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NHR^8$, $-NR^8R^8$ o $-SR^8$ en las que cada símbolo es como se definió con anterioridad, y

R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, (3) un grupo alquenilo de C_{2-10} opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquinilo de C_{2-10} opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente sustituido,

preferentemente cuando

R^1 es un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido, $-OR^8$ o $-SR^8$ en las que R^8 es como se definió con anterioridad

[preferentemente un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido, $-OR^8$ o $-SR^8$ en las que R^8 es un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}), un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo de C_{8-14} opcionalmente sustituido,

más preferentemente

(i) un grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(ii) $-OR^8$ en la que R^8 es un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo)) o un grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), o

(iii) $-SR^8$ en la que R^8 es un grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

aún más preferentemente un grupo alcoxi de C_{1-10} (preferentemente grupo alcoxi de C_{1-6}),

aún más preferentemente un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

particular y preferentemente, metoxi], y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6})

[preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-10} (preferentemente un grupo alquilo de C_{1-6}),

más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

aún más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo,

particular y preferentemente, un átomo de hidrógeno],

se obtiene preferentemente el compuesto (IV).

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (Vb) o el compuesto (V'b) o una de sus mezclas se produce haciendo reaccionar el compuesto (IV) o el compuesto (IV') o una de sus mezclas con compuesto (IIIb).

Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método similar al de la Etapa 1.

Los ejemplos del compuesto (IIIb) incluyen dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida, dietilacetal de la N,N-dimetilformamida, diisopropilacetal de la N,N-dimetilformamida, dipropilacetal de la N,N-dimetilformamida,

dimetilacetal de la N,N–dietilformamida, y similares.

La cantidad de compuesto (IIIb) a usar es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 50 moles, por 1 mol de compuesto (IV) o compuesto (IV') o una de sus mezclas.

5 La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular con tal de que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, y similares), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, y similares), amidas (por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, y similares), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares), agua y disolventes mezcla de los mismos.

La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces en peso preferentemente de 1 a 80 veces en peso, con relación al compuesto (IV) o compuesto (IV') o una de sus mezclas.

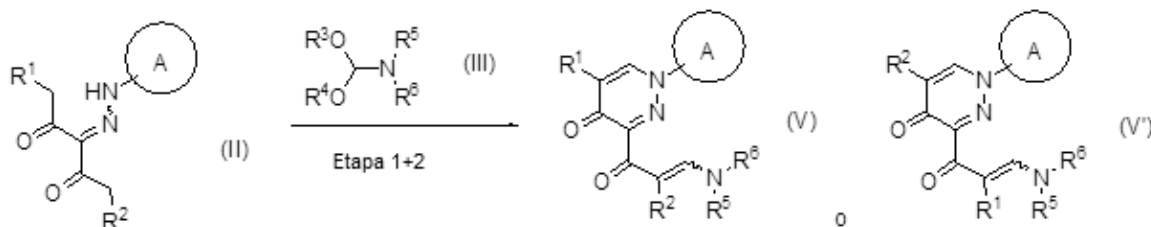
La reacción se lleva a cabo generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 80°C, más preferentemente de 0 a 70°C, aún más preferentemente de 0 a 65°C.

15 Si bien el tiempo de reacción varía según el tipo de compuesto (IV) o compuesto (IV') y compuesto (IIIb) y la temperatura de reacción, es generalmente de 0,1 a 24 h, preferentemente de 0,5 a 10 h.

Si bien el producto se puede usar para la siguiente reacción como la mezcla de reacción o como un producto en bruto o también se puede aislar de acuerdo con un método convencional a partir de la mezcla de reacción y también se puede purificar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción como un producto en bruto desde el punto de vista de la facilidad.

20 Cuando se obtiene una mezcla de compuesto (Vb) y compuesto (V'b), si bien el compuesto (Vb) y el compuesto (V'b) se pueden aislar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, la mezcla preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción desde el punto de vista de la facilidad.

Alternativamente, el compuesto (V) o el compuesto (V') o una de sus mezclas también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (III) (Etapa 1+2).



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad.

30 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333–334 o un método análogo.

Los ejemplos del compuesto (III) incluyen dimetilacetal de la N,N–dimetilformamida, dietilacetal de la N,N–dimetilformamida, diisopropilacetal de la N,N–dimetilformamida, dipropilacetal de la N,N–dimetilformamida, dimetilacetal de la N,N–dietilformamida, y similares.

35 La cantidad del compuesto (III) a usar es generalmente de 1 a 200 moles, preferentemente de 1 a 100 moles, por 1 mol de compuesto (II).

La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular mientras que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, y similares), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, y similares), amidas (por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, y similares), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares), agua y disolventes mezcla de los mismos.

45 La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de 1 a 80 veces en peso, con relación al compuesto (II).

ES 2 645 510 T3

La reacción se lleva a cabo generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 80°C, más preferentemente de 0 a 70°C, aún más preferentemente de 0 a 65°C.

Si bien el tiempo de reacción varía según el tipo de compuesto (II) y compuesto (III) y la temperatura de reacción, es generalmente de 0,1 a 24 h, preferentemente de 0,5 a 10 h.

- 5 Si bien el producto se puede usar para la siguiente reacción como la mezcla de reacción o como un producto en bruto, o también se puede aislar de acuerdo con un método convencional a partir de la mezcla de reacción y también se puede purificar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción como un producto en bruto desde el punto de vista de la facilidad.
- 10 Cuando se obtiene una mezcla de compuesto (V) y compuesto (V'), si bien el compuesto (V) y el compuesto (V') se pueden aislar de acuerdo con un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía, HPLC, y similares, la mezcla preferentemente se usa directamente para la siguiente reacción desde el punto de vista de la facilidad.

Etapa 3

- 15 En esta etapa, el compuesto (I) o el compuesto (I') o una de sus mezclas se produce haciendo reaccionar el compuesto (Vb) o el compuesto (V'b) o una de sus mezclas (o el compuesto (V) o el compuesto (V') o una de sus mezclas) con el compuesto (VI). Como el compuesto (IV) se obtiene preferentemente seleccionando la combinación de R¹ y R² en la Etapa 1, el compuesto (I) se obtiene preferentemente del compuesto (IV) por medio de la Etapa 2 y la Etapa 3.
- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333–334 o un método análogo.

Los ejemplos de compuesto (VI) incluyen fenilhidrazina, metilhidrazina, etilhidrazina, isopropilhidrazina, y similares.

- 25 La cantidad de compuesto (VI) a usar es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 2 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (Vb) o compuesto (V'b) o una de sus mezclas (o compuesto (V) o compuesto (V') o una de sus mezclas).

- 30 La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular con tal de que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol, y similares), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, y similares), agua y disolventes mezcla de los mismos.

La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de 10 a 80 veces en peso, con relación al compuesto (Vb) o al compuesto (V'b) o una de sus mezclas (o compuesto (V) o compuesto (V') o una de sus mezclas).

- 35 La reacción se lleva a cabo generalmente bajo enfriamiento con hielo, a temperatura ambiente o bajo calentamiento a reflujo, preferentemente a de 0°C a 80°C, más preferentemente de 0°C a 40°C, aún más preferentemente de 0°C a 30°C, particularmente preferible a temperatura ambiente (alrededor de 25°C (en particular, 25 ± 5°C)).

Si bien el tiempo de reacción varía según el tipo de compuesto (Vb) o compuesto (V'b) (o compuesto (V) o compuesto (V')), compuesto (VI) y el disolvente y la temperatura de reacción, es generalmente de 0,1 a 10 h, preferentemente de 0,5 a 5 h.

- 40 El compuesto (I), compuesto (I'), compuesto (II), compuesto (III), compuesto (IIIa), compuesto (IIIb), compuesto (IV), compuesto (IV'), compuesto (Vb), compuesto (V'b), compuesto (V), compuesto (V') y compuesto (VI) puede estar en forma de una sal, preferentemente una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido ácido o básico, y similares.

- 45 Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, y similares; sal de aluminio; sal de amonio, y similares.

- 50 Los ejemplos preferibles de la sal de base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina, N,N-dibenciletildiamina, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

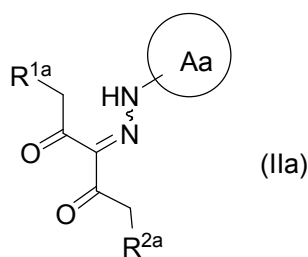
Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares.

- 5 Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El compuesto (II) que es un material de partida se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en el Documento no de patente 5.

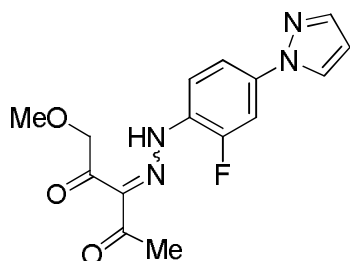
Entre el compuesto (II), el compuesto (IIa):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

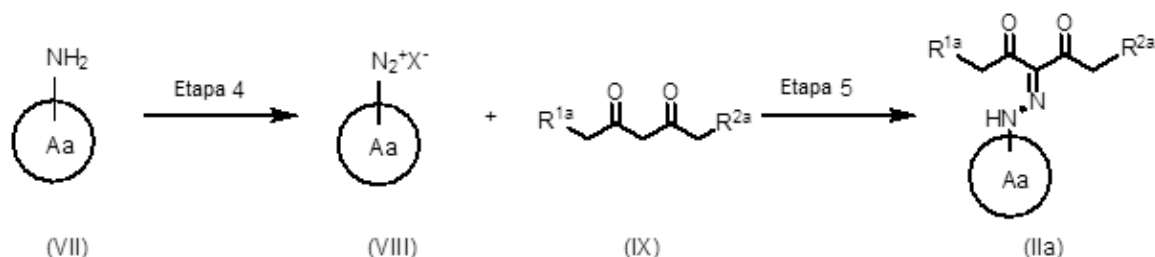
es un compuesto nuevo. 1-Metoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona y 1-fenoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona y un compuesto en el que R^{1a} es un grupo eteniloxi o un grupo benciloxi no están incluidos en el compuesto (IIa).

- 15 Las realizaciones preferibles de R^{1a}, R^{2a} y Anillo Aa del compuesto (IIa) incluyen aquellas ejemplificadas como realizaciones preferibles para R¹, R² y Anillo A del compuesto (II). Entre el compuesto (IIa), el compuesto representado por la fórmula:



i.e., es preferible 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-metoxipentano-2,4-diona o una de sus sales.

El compuesto (IIa) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



- 25 en la que X⁻ es un anión y sus ejemplos incluyen aniones de átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), tetrahalogenoboratos (por ejemplo, tetrafluoroborato) y hexahalogenofosfatos (por ejemplo, hexafluorofosfato) y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (VIII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente de diazotación.

- Los ejemplos del agente de diazotación incluyen nitritos de metal alcalino tales como nitrito de sodio, nitrito de potasio, y similares; nitritos de alquilo de C₂₋₆ tales como nitrito de t-butilo, nitrito de isoamilo, y similares; cloruro de nitrosilo, ácido nitrosilsulfúrico, monóxido nítrico, y similares. Entre ellos, es preferible nitrito de sodio desde el punto de vista de los bajos costes y la disponibilidad y un nitrito de alquilo es preferible desde el punto de vista de la reactividad. Dado que un nitrito de metal alcalino es sólido a temperatura ambiente, se puede usar después de disolver en agua.
- La cantidad del agente de diazotación a usar es generalmente de 1 a 5 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mol de compuesto (VII), desde el punto de vista de la reactividad y la eficiencia económica.
- La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, si se desea.
- Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, y similares y se pueden usar en una de sus mezclas.
- La cantidad del ácido a usar es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 50 moles, por 1 mol de compuesto (VII).
- La reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado con tal de que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen agua.
- La reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente o baja temperatura, preferentemente de -30°C a 10°C, más preferentemente de 0°C a 10°C.
- Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (VII), el agente de diazotación y el disolvente, y la temperatura de reacción, es generalmente de 1 min a 3 h, preferentemente de 1 min a 1 h.
- Etapa 5
- En esta etapa, el compuesto (IIa) se produce haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con el compuesto (IX).
- La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Lett., 2008, 49(14), 2262-2264 o un método análogo, si se desea, en presencia de una base.
- La cantidad de compuesto (IX) a usar es generalmente de 1 a 5 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mol de compuesto (VIII).
- Los ejemplos de la base incluyen acetato de sodio.
- La cantidad de la base a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 2 a 6 equivalentes, por 1 mol de compuesto (VIII).
- La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado con tal de que avance la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen disolventes mezcla de alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol, y similares) y agua.
- La reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente o a baja temperatura mientras se enfría en un baño de hielo.
- Si bien el tiempo de reacción varía según el tipo de compuesto (VIII), compuesto (IX) y el disolvente, y la temperatura de reacción, es generalmente de 5 s a 24 h, preferentemente de 5 s a 1 h.
- En el método de producción de la presente invención, la reacción avanza con alto rendimiento seleccionando apropiadamente la temperatura de reacción en la Etapa 1 y la Etapa 2, y el compuesto (I) se puede obtener con facilidad a bajo coste seleccionando apropiadamente la temperatura de reacción en la Etapa 3. En particular, en el método de producción de la presente invención, cuando el compuesto (I) es 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (compuesto A), la reacción se lleva a cabo generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 80°C, aún más preferentemente de 0 a 70°C, aún más preferentemente de 0 a 65°C en la Etapa 1 y la Etapa 2.
- El compuesto (IIa) puede estar en forma de una sal, preferentemente una sal farmacológicamente aceptable y sus ejemplos incluyen aquellos similares a la sal ejemplificada para el compuesto (I), y similares.
- El compuesto (I), compuesto (I'), compuesto (II), compuesto (IIa), compuesto (III), compuesto (IIIa), compuesto (IIIb), compuesto (IV), compuesto (IV'), compuesto (Vb), compuesto (V'b), compuesto (V), compuesto (V') y compuesto (VI) pueden estar en forma de un hidrato o no hidrato y cada uno puede estar incluido en el compuesto (I), compuesto (I'), compuesto (II), compuesto (IIa), compuesto (III), compuesto (IIIa), compuesto (IIIb), compuesto (IV), compuesto (IV'), compuesto (Vb), compuesto (V'b), compuesto (V), compuesto (V') y compuesto (VI).

- Dado que el compuesto (I) o compuesto (I') o una de sus mezclas producidos mediante el método de producción de la presente invención (que en lo sucesivo reciben colectivamente la denominación de compuesto (I)) tiene una superior actividad inhibidora de PDE10A, es útil para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, las siguientes enfermedades y síntomas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, caballos, perros, gatos, monos, ratones, ratas y similares, particularmente seres humanos):
- 5 trastorno psicótico (por ejemplo, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido);
- psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, obesidad, inhalantes, opioides, o fenciclidina;
- trastorno delirante;
- 10 trastorno de ansiedad;
- trastorno del movimiento;
- trastorno del estado de ánimo;
- trastorno depresivo mayor;
- 15 un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia;
- episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o severo;
- episodio de estado de ánimo maníaco o mixto;
- episodio de estado de ánimo hipomaniaco;
- episodio depresivo con rasgos atípicos;
- 20 episodio depresivo con rasgos melancólicos;
- episodio depresivo con rasgos catatónicos;
- episodio afectivo con el inicio de posparto;
- depresión post-accidente cerebrovascular;
- trastorno distímico;
- 25 trastorno depresivo menor;
- autismo;
- adicción a las drogas;
- trastorno neurodegenerativo:
- neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral;
- 30 neurodegeneración asociada con un accidente cerebrovascular;
- neurodegeneración asociada con infarto cerebral;
- neurodegeneración inducida por hipoglucemia;
- neurodegeneración asociada con crisis epiléptica;
- neurodegeneración asociada a intoxicación por neurotoxina;
- 35 atrofia multisistémica;
- enfermedad de Alzheimer;
- demencia;
- demencia multi-infarto;
- demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas;

- demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral;
- demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson;
- demencia relacionada con el SIDA;
- demencia frontotemporal;
- 5 delirio;
- trastorno amnésico;
- trastorno de estrés postraumático;
- retraso mental;
- 10 trastorno del aprendizaje (por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita);
- trastorno de déficit de atención/hiperactividad;
- deterioro cognitivo relacionado con la edad;
- trastorno disfórico premenstrual;
- trastorno depresivo pospsicótico de esquizofrenia;
- 15 trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II:
- trastorno ciclotímico;
- enfermedad de Parkinson;
- enfermedad de Huntington;
- paranoia;
- 20 esquizofrenia (por ejemplo, esquizofrenia paranoica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual);
- trastorno esquizofreniforme;
- trastorno esquizoafectivo del tipo alucinatorio o del tipo depresivo;
- trastorno de la personalidad del tipo paranoide;
- 25 trastorno de la personalidad de tipo esquizoide;
- obesidad;
- síndrome metabólico;
- diabetes no insulina-dependiente (NIDDM; non-insulin dependent diabetes);
- intolerancia a la glucosa;
- 30 hipertensión arterial pulmonar (PAH, pulmonary arterial hypertension);
- síndrome de Tourette (TS, Tourette syndrome).
- Entre éstos, el compuesto (I) es útil para la profilaxis o tratamiento de la esquizofrenia.
- Dado que el compuesto (I) es superior en estabilidad metabólica, se puede prever que tendrá un excelente efecto terapéutico sobre las enfermedades mencionadas anteriormente, incluso en una dosis baja.
- 35 El compuesto (I) presenta una baja toxicidad, y se puede administrar con seguridad, tal cual, o en una forma de dosificación que se fabrica de acuerdo con un método de por sí conocido para la fabricación de formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa) tales como comprimidos (inclusive comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral y bucal), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (inclusive cápsulas blandas, microcápsulas), pastillas, jarabes, líquidos, emulsiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación prolongada, microcápsulas de liberación prolongada), aerosoles,
- 40

- películas (por ejemplo, película de desintegración oral, película que se adhiere a la mucosa oral), inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación del tipo de absorción transdérmica, pomadas, lociones, preparación adhesiva, supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellets, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalación), gotas para los ojos y similares, por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal, y directamente a la lesión).
- En este caso, como portador farmacológicamente aceptable, se usan sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas comunes en forma de materias primas para la formulación. Los portadores se añaden como vehículos, lubricantes, aglomerantes, disgregantes y similares, en las formulaciones sólidas, y como agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, tampones, agentes calmantes y similares, en las formulaciones líquidas. Si se desea, se pueden usar aditivos de formulación tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y similares.
- Los ejemplos preferibles de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, alfa-almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético y aluminato metasilicato de magnesio.
- Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.
- Los ejemplos preferibles del aglomerante incluyen alfa-almidón, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- Los ejemplos preferibles de disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
- Los ejemplos preferibles de disolvente incluyen agua para inyecciones, disolución salina fisiológica, disolución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.
- Los ejemplos preferibles de agente solubilizante incluyen 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.
- Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerina; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; polisorbatos, y aceite de ricino endurecido con polioxitileno.
- Los ejemplos preferibles de agente de isotonización incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.
- Los ejemplos preferibles de tampón incluyen disolución tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.
- Los ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico.
- Los ejemplos preferibles de antiséptico incluyen ésteres de ácido para-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- Los ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sulfitos y ascorbatos.
- Los ejemplos preferibles de colorante incluyen colorantes de brea comestibles solubles en agua (por ejemplo, colorantes comestibles tales como Food Red N.º 2 y N.º 3, Food Yellow N.º 4 y N.º 5, Food Blue N.º 1 y 2), colorantes laca insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los colorantes de brea comestibles solubles en agua antes mencionados) y colorantes naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).
- Los ejemplos preferibles de endulzante incluyen sacarina de sodio, glicirrizato de dipotasio, aspartamo y estevia.
- Si bien el contenido del compuesto (I) en la composición farmacéutica de la presente invención varía en función de la forma de dosificación, la dosis del compuesto (I), y similares, es, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a 100% en peso, preferentemente de alrededor de 0,1 a 95% en peso, con relación a la cantidad total de la composición.
- Si bien la dosis del compuesto (I) varía dependiendo del sujeto de la administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas y similares, por ejemplo, para la administración oral a un paciente de esquizofrenia (adulto, de alrededor de 60 kg de peso), es generalmente de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg/kg de peso

corporal, preferentemente de alrededor de 0,2 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal en forma de una sola dosis, que deseablemente se administra de una vez a varias veces (por ejemplo, tres veces) por día.

5 El compuesto (I) se puede administrar como una sola sustancia activa, o se puede administrar en combinación con otros medicamentos tales como otros fármacos usados en el tratamiento de la psicosis, especialmente la esquizofrenia y el trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y/o pérdida de la memoria, por ejemplo, agonistas $\alpha 7$ nicotínicos, agonistas parciales $\alpha 7$ nicotínicos, moduladores alostéricos $\alpha 7$ positivos, inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE5, otros inhibidores de PDE, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores de los receptores de adenosina, ampaquinas, inhibidores del transportador de glicina 1, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de la dopamina, moduladores de la serotonina, inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina, inhibidores de la reincorporación de norepinefrina y de dopamina, inhibidores triples de la reincorporación, moduladores de los cannabinoides e inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar de acuerdo con su intervalo de dosificación usual en una dosis que es inferior a su intervalo de dosificación usual, y se puede administrar simultánea o secuencialmente.

Los ejemplos del fármaco apropiado para su combinación con el compuesto (I) (de aquí en adelante recibe la denominación de fármaco concomitante) incluyen otros fármacos adecuados para la esquizofrenia que incluyen, pero no están limitados a, Haldol, Clozaril, Zyprexa, Risperdal, Abilify, Geodon, Invega y Seroquel; fármacos para el trastorno bipolar que incluyen, pero no están limitados a, litio, Zyprexa, Abilify y Depakote, fármacos para la enfermedad de Parkinson que incluyen, pero no están limitados a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmarr, Kemadrin, Artane y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la depresión mayor, que incluyen, pero no están limitados a, Elavil, Tofranil, Norpramin, Pamelor, Paxil, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Lexapro, Remeron, Effexor y Cymbalta; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que incluyen, pero no están limitados a, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen y Cliquinol; agentes usados en el tratamiento de la demencia que incluyen, pero no están limitados a, Mellaril, Haldol, Risperdal, Cognex, Aricept y Exelon; agentes usados en el tratamiento de la epilepsia que incluyen, pero no están limitados a, Dilantin, Luminal, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple que incluyen, pero no están limitados a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azathioprine, Trexall y Copaxone; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington que incluyen, pero no están limitados a, Elavil, Tofranil, Norpramin, Pamelor, Paxil, Prozac, Zoloft, Nitoman, Haldol, Thorazine, Mellaril, Dogmatil, Seroquel, Clozaril y Risperdal; agentes usados en el tratamiento de la diabetes que incluyen, pero no están limitados a, ligandos de PPAR (por ejemplo, agonistas, antagonistas, tales como Rosiglitazona, Troglitazona y Pioglitazona), secretagogos de la insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea tales como Glyburide, Glimepiride, Clopropamida, Tolbutamida y Glipizide, y secretagogos no sulfonilo), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, Acarbose, Miglitol y Voglibose), agentes sensibilizantes a la insulina, por ejemplo, los agonistas de PPAR- γ tales como las glitazonas y biguanidas, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DPP-IV e inhibidores de 11beta-HSD), compuestos que reducen la producción de glucosa hepática (por ejemplo, antagonistas de glucagón y metformina, tales como Glucofago y Glucofago XR), insulina y derivados de insulina (tanto formas actuantes largas y cortas como formulaciones de insulina); y fármacos antiobesidad, que incluyen, pero no están limitados a, agonistas β -3, agonistas CB-1m, inhibidores de 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 del compuesto (I) con un fármaco concomitante no está particularmente limitada y es aceptable con tal de que el compuesto (I) se combine con un fármaco concomitante en el momento de la administración. Los ejemplos de tales formas de administración son los siguientes:

- (1) administración simultánea de una formulación obtenida de una sola fórmula del compuesto (I) con un fármaco concomitante,
- 50 (2) administración simultánea vía la misma ruta de administración para dos tipos de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes de compuesto (I) y un fármaco concomitante,
- (3) administraciones en diferentes momentos vía la misma ruta de administración para dos tipos de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes de compuesto (I) y un fármaco concomitante,
- (4) administración simultánea vía diferentes rutas de administración para dos tipos de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes de compuesto (I) y un fármaco concomitante,
- 55 (5) administraciones en diferentes momentos vía diferentes rutas de administración para dos tipos de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes de compuesto (I) y un fármaco concomitante (por ejemplo, administración en el orden de compuesto (I) a un fármaco concomitante, o administración en el orden inverso). En lo sucesivo, estas formas de administración se abrevian colectivamente como "agente de combinación de la presente invención".

5 Cuando se administra el agente de combinación de la presente invención, es posible administrar al mismo tiempo un fármaco concomitante y el compuesto (I). Alternativamente, el compuesto (I) se puede administrar después de que se administra un fármaco concomitante, o es posible administrar un fármaco concomitante después de que se haya administrado el compuesto (I). Cuando se administra en momentos diferentes, la diferencia de tiempo depende de los ingredientes activos a administrar, formas de fármaco y métodos de administración. Por ejemplo, cuando un fármaco concomitante se administra primero, el compuesto (I) se puede administrar dentro de 1 min a 3 días, preferentemente dentro de 10 minutos a 1 día, más preferentemente dentro de 15 minutos a 1 hora después de haber administrado el fármaco concomitante. Cuando el compuesto (I) se administra primero, un fármaco concomitante se puede administrar dentro de 1 min a 1 día, preferentemente dentro de 10 minutos a 6 horas, más preferentemente dentro de 15 minutos a 1 hora después de haber administrado el compuesto (I).

15 Si no hay problemas con los efectos secundarios de los fármacos concomitantes, se puede establecer cualquier dosis. Una dosis diaria de un fármaco concomitante depende de las dosis, sujetos de administración, rutas de administración, enfermedades objetivo, síntomas y similares. Por ejemplo, para la administración oral a un paciente de esquizofrenia (adulto, de alrededor de 60 kg de peso), es por lo general de alrededor de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, preferentemente de alrededor de 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de alrededor de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal en una sola dosis, que se administra deseablemente de una a varias veces (por ejemplo, 3 veces) al día.

Si el compuesto (I) se usa en combinación con un fármaco concomitante, las respectivas dosis se pueden reducir dentro de un intervalo de seguridad, teniendo en cuenta los efectos opuestos de los fármacos respectivos.

20 El agente de combinación de la presente invención presenta una baja toxicidad. Por ejemplo, el compuesto de (I) o (y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente se pueden combinar con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con el método conocido para preparar una composición farmacéutica tal como comprimidos (que incluyen comprimidos revestidos de azúcar y comprimidos revestidos con una película), polvos, gránulos, cápsulas (inclusive cápsulas blandas), líquidos, inyectables, supositorios, agentes de liberación prolongada y similares. Estas composiciones se pueden administrar de forma segura oral o parenteralmente (por ejemplo, inclusive localmente, rectalmente, intravenosamente, etc.).

Los vehículos farmacológicamente aceptables que se pueden usar para la fabricación del agente de combinación de la presente invención pueden ser los mismos que los usados en la composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) anteriormente mencionado.

30 Se puede seleccionar apropiadamente una relación de mezcla entre el compuesto (I) y un fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención sobre la base de los sujetos de administración, rutas de administración y enfermedades.

Los fármacos concomitantes anteriormente mencionados se pueden usar en una combinación de dos o más clases de los mismos en una relación apropiada.

35 Una dosis del fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente sobre la base de las dosis usadas clínicamente. Además, una relación de mezcla entre el compuesto (I) y un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente en base a los sujetos de administración, rutas de administración, enfermedades objetivo, síntomas, combinaciones y similares. Por ejemplo, si el sujeto de administración es un ser humano, se puede usar un fármaco concomitante en una cantidad que varía de 0,01 a 100 partes en peso con relación a 100 partes en peso de compuesto (I).

Por ejemplo, el contenido de compuesto (I) en el agente de combinación de la presente invención varía con la forma del fármaco de la formulación. Por lo general, está dentro del intervalo de alrededor de 0,01 al 99,9%, en peso, preferentemente de alrededor de 0,1 al 50% en peso, más preferentemente de alrededor de 0,5 al 20% en peso, con relación a la cantidad total de la formulación.

45 El contenido de un fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía con la forma del fármaco de la formulación. Por lo general está en el intervalo de alrededor de 0,01 al 99,9% en peso, preferentemente de alrededor de 0,1 al 50% en peso, más preferentemente de alrededor de 0,5 al 20% en peso, con relación a la cantidad total de la formulación.

50 El contenido de un aditivo tal como portadores en el agente de combinación de la presente invención varía con la forma del fármaco de la formulación. Por lo general, está en el intervalo de alrededor de 1 al 99,99% en peso, preferentemente de alrededor de 10 al 90% en peso, con relación a la cantidad total de la formulación.

Cuando el compuesto (I) y un fármaco concomitante se formulan independientemente, se pueden aplicar los mismos contenidos.

55 Dado que las dosis pueden fluctuar en varias condiciones como se mencionó anteriormente, una dosis menor de las dosis antes mencionadas puede ser suficiente, o puede ser necesario administrarla a una dosis que exceda del intervalo.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de referencia y a los Ejemplos, y que no se deben considerar como limitantes.

En los Ejemplos de referencia y los Ejemplos, la "temperatura ambiente" quiere decir aproximadamente 25°C.

5 Ejemplo de referencia 1

1) 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol

A una disolución de 1-fenil-1H-pirazol (5,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió gota a gota disolución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano (22,8 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se le añadió 2-(metoximetil)oxirano (9,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se concentró a presión reducida para evaporar el tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo y el extracto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (2,44 g, 30%).

2) 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propano-2-ona

A una disolución de dimetilsulfóxido (505 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (407 mg) a -50°C y la mezcla se agitó durante 15 min. Se le añadió una disolución de 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (300 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, se le añadió trietilamina (523 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más y se extrajo con acetato de etilo y disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M y 10% salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (183 mg, 62%).

3) 1-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-3-metoxi-1-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona

A ácido clorhídrico 3 M (1,1 ml) se añadió hidrocloreuro de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (139 mg). Se le añadió una mezcla de nitrito de sodio (67 mg) y agua (0,2 ml) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (150 mg) y acetato de sodio (321 mg) en metanol (1,4 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-3-metoxi-1-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (110 mg, 40%).

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

A una disolución de 1-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-3-metoxi-1-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (100 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se añadió dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (43 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. A continuación, se le añadió agua (1,5 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales húmedos se secaron para dar 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (50 mg, 49%).

Ejemplo de referencia 2

1) 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (1.000 g), 1H-pirazol (345 g), carbonato de cesio (2.887 g) y 1,2-dimetoxietano (5 l) se desgasificó. A la mezcla de reacción se añadieron yoduro de cobre (I) (24,1 g) y trans-1,2-ciclohexanodiamina (48,2 g) con agitación y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se agitó con calentamiento a la temperatura interna de 85°C a 86°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (7,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (10 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 l), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (650 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

2) 2-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo

A una mezcla de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (271 g) y ácido clorhídrico 6 N (1,53 l) se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (158 g)/agua (380 ml) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 15°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (223 g), acetato de sodio (753 g) y metanol (3 l) se añadió gota a gota la disolución antes mencionada durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 21°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota agua (3 l) durante 30 min a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 l). Se

añadió una disolución de etanol (3,38 l)/éter diisopropílico (2,25 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con éter diisopropílico (1 l) y hexano (1 l) y se secaron para dar el compuesto del título (472 g) en forma de cristales anaranjados.

3) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 2-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (945 g), dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (4,5 l) y N,N-dimetilformamida (0,45 l) se agitó a la temperatura interna de 85°C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C durante 1 h y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con una disolución de acetato de etilo (1,4 l)/hexano (2,8 l) y se secaron para dar el compuesto del título (920 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

4) ácido 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico

15 A una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (280 g) y metanol (5 l) se añadió gota a gota disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,63 l) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (1,63 l) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con agua (0,75 l) y una disolución de etanol (0,84 l)/éter diisopropílico (0,56 l) y se lavaron para dar el compuesto del título (242 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

5) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 A una mezcla de ácido 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (148,8 g) y N,N-dimetilformamida (576 ml) se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (48,3 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (76 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (95 g) y trietilamina (132 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (8,80 g), 1-hidroxibenzotriazol (13,8 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (17,3 g) y trietilamina (25,1 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (8,80 g), 1-hidroxibenzotriazol (13,8 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (17,3 g) y trietilamina (25,1 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 30°C. A la mezcla de reacción se añadió agua (3,5 l) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (1 l). Se le añadió una disolución de etanol (600 ml)/éter diisopropílico (400 ml) y la mezcla se agitó. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con éter diisopropílico (200 ml) y hexano (200 ml) para dar el compuesto del título (138,7 g).

6) 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

35 A 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxamida (20 g) se añadió tetrahidrofurano (1,6 l) y la mezcla se calentó a 60°C para disolver el compuesto y se dejó enfriar. Una disolución 1 M en tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio (200 ml) se enfrió hasta -78°C, la disolución antes mencionada se le añadió gota a gota a la temperatura interna de -78°C a -50°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (300 ml x3) y las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La capa acuosa se retiró por decantación del residuo rojo parduzco, se le añadió tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). A los cristales resultantes se añadió acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se agitó y se le añadió éter diisopropílico (75 ml). Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una disolución de acetato de etilo (12,5 ml)/éter diisopropílico (37,5 ml) para dar el compuesto del título (13,9 g).

45 7) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

50 A una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (700 g) y acetonitrilo (3,5 l) se añadió dimetilacetal de la N,N-dimetilacetamida (3,5 l) a la temperatura interna de 15°C a 20°C. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a la temperatura interna de 82°C durante 4 h y se enfrió durante 1 h. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con acetonitrilo (3 l) y éter diisopropílico (3 l) y se secaron a presión reducida a 50°C durante 6 h para dar el compuesto del título (725,3 g) en forma de cristales marrones.

8) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

55 A una mezcla de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (774,8 g) y etanol (3,9 l) se añadió gota a gota una disolución de fenilhidrazina (210,8 ml) en ácido trifluoroacético al 10%/etanol (7,75 l) durante 1 h a la temperatura interna de 0 a 5°C y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 20°C a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió durante 1 h y los cristales

resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (3,9 l) y se secaron a presión reducida a 60°C durante 6 h para dar cristales en bruto (826,0 g) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona en forma de cristales amarillos.

5 A la 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona en bruto (1,75 kg) se añadió dimetilsulfóxido (14,9 l) y la mezcla se calentó a 70°C para disolver el compuesto. La disolución se filtró y el recipiente de reacción y el filtro se lavaron con dimetilsulfóxido (0,88 l). Al filtrado se añadió gota a gota etanol (15,0 l) durante 1,5 h a 60°C y la mezcla se enfrió hasta 4°C durante 2 h y se agitó de 2°C a 4°C durante 40 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (14 l), se secaron durante la noche al aire y luego se secaron a presión reducida a 60°C durante 4 h para dar el producto recristalizado (una vez) (1,48 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona.

10 Al producto recristalizado (una vez) antes mencionado (1,48 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona se añadió dimetilsulfóxido (10,7 l) y la mezcla se calentó a 75°C para disolver el compuesto. A la disolución se añadió gota a gota etanol (13,1 l) durante 1 h de 65°C a 70°C y la mezcla se enfrió hasta 5°C durante 1,5 h y se agitó a la temperatura interna de 2°C a 5°C durante 45 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (11,8 l), se secaron durante la noche al aire y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C durante 2 h para dar el producto recristalizado (dos veces) (1,40 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona.

Ejemplo de referencia 3

1) 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

20 Una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (1.000 g), 1H-pirazol (345 g), carbonato de cesio (2887 g) y 1,2-dimetoxietano (5 l) se desgasificó. A la mezcla de reacción se añadieron yoduro de cobre (I) (24,1 g) y trans-1,2-ciclohexanodiamina (48,2 g) con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min bajo atmósfera de nitrógeno y a continuación se agitó con calentamiento a la temperatura interna de 85°C a 86°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (7,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (10 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 l), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (650 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

2) 2-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo

30 A una mezcla de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (271 g) y ácido clorhídrico 6 N (1,53 l) se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (158 g)/agua (380 ml) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 15°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (223 g), acetato de sodio (753 g) y metanol (3 l) se añadió gota a gota la disolución antes mencionada durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 21°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota agua (3 l) durante 30 min a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 l). Se le añadió una disolución de etanol (3,38 l)/éter diisopropílico (2,25 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con éter diisopropílico (1 l) y hexano (1 l) y se secaron para dar el compuesto del título (472 g) en forma de cristales anaranjados.

3) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

40 Una mezcla de 2-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (945 g), dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (4,5 l) y N,N-dimetilformamida (0,45 l) se agitó a la temperatura interna de 85°C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió alrededor de 1 h hasta 5°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con una disolución de acetato de etilo (1,4 l)/hexano (2,8 l) y se secaron para dar el compuesto del título (920 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

4) ácido 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico

50 A una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (280 g) y metanol (5 l) se añadió gota a gota disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,63 l) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (1,63 l) durante 30 min a la temperatura interna de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con agua (0,75 l) y una disolución de etanol (0,84 l)/éter diisopropílico (0,56 l) y se secaron para dar el compuesto del título (242 g) en forma de cristales amarillos pálidos.

5) 5-({1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Una disolución de ácido 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (625 g), N,N-dimetil-4-aminopiridina (462 g), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (273 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (363 g) en N,N-dimetilformamida (2,5 l) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (7,5 l) y se le añadió cloruro de sodio (900 g). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (870 g) en forma de un sólido blanco.

6) 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

10 Una mezcla de 5-({1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (300 g) y ácido acético (1.500 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con tetrahidrofurano y la sustancia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano) para dar el compuesto del título (76 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

15 7) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

20 A una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (700 g) y acetonitrilo (3,5 l) se añadió dimetilacetato de la N,N-dimetilacetamida (3,5 l) a la temperatura interna de 15°C a 20°C. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a la temperatura interna de 82°C durante 4 h y se enfrió durante 1 h. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con acetonitrilo (3 l) e IPE (3 l) y se secaron a presión reducida a 50°C durante 6 h para dar el compuesto del título (725,3 g) en forma de cristales marrones.

8) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

25 A una mezcla de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (774,8 g) y etanol (3,9 l) se añadió gota a gota una disolución de fenilhidrazina (210,8 ml) en ácido trifluoroacético al 10%/etanol (7,75 l) durante 1 h a la temperatura interna de 0 a 5°C y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 20°C a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió durante 1 h y los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (3,9 l) y se secaron a presión reducida a 60°C durante 6 h para dar cristales en bruto (826,0 g) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona en forma de cristales amarillos.

30 A la 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona en bruto (1,75 kg) se añadió dimetilsulfóxido (14,9 l) y la mezcla se calentó a 70°C para disolver el compuesto. La disolución se filtró y el recipiente de reacción y el filtro se lavó con dimetilsulfóxido (0,88 l). Al filtrado se añadió gota a gota etanol (15,0 l) durante 1,5 h a 60°C y la mezcla se enfrió hasta 4°C durante 2 h y se agitó a de 2°C a 4°C durante 40 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (14 l), se secaron durante la noche al aire y a continuación se secaron a presión reducida a 60°C durante 4 h para dar el producto recristalizado (una vez) (1,48 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona.

40 Al producto recristalizado (una vez) antes mencionado (1,48 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona se añadió dimetilsulfóxido (10,7 l) y la mezcla se calentó a 75°C para disolver el compuesto. A la disolución se añadió gota a gota etanol (13,1 l) durante 1 h de 65°C a 70°C y la mezcla se enfrió hasta 5°C durante 1,5 h y se agitó a la temperatura interna de 2°C a 5°C durante 45 min. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (11,8 l), se secaron durante la noche al aire y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C durante 2 h para dar el producto recristalizado (dos veces) (1,40 kg) de 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona.

Ejemplo 1

45 3-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

50 A una disolución de 3-[2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden]-1-metoxihexano-2,4-diona (300 mg) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) se añadió dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (323 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera saturada a temperatura ambiente. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar 3-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (218 mg, 62%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,96 (3H, s), 3,08 (3H, brs), 3,79 (3H, s), 6,60-6,68 (1H, m), 6,96 (1H, brs), 7,74-8,10 (4H, m), 8,44-8,51 (1H, m), 8,63-8,70 (1H, m).

Ejemplo 2

3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-fenoxipiridazin-4(1H)-ona

A una disolución de 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenoxipentano-2,4-diona (300 mg) en DMAc (3 ml) se añadió dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (282 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera saturada a temperatura ambiente. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-fenoxipiridazin-4(1H)-ona (323 mg, 92%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (3H, s), 3,12 (3H, brs), 5,19 (1H, brs), 6,60-6,69 (1H, m), 6,98-7,21 (3H, m), 7,29-7,39 (2H, m), 7,49 (1H, brs), 7,79-7,97 (3H, m), 8,01-8,08 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,92 (1H, brs).

Ejemplo 3

1) hidrocloreto de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

A dimetilsulfóxido (1.400 ml) se añadieron 2-fluoro-4-yodoanilina (200 g), pirazol (86,2 g) y fosfato de tripotasio (215,0 g). Se le añadió óxido de cobre (I) (14,5 g) y a continuación se le añadió DMSO (200 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completar la reacción, se le añadieron agua (2.000 ml), acetato de etilo (2.400 ml) y disolución acuosa al 10%(p/p) de ácido cítrico (2.000 ml) a 45°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se separó a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una mezcla de amoníaco acuoso al 12%(p/p) (1.000 ml) y disolución acuosa al 20%(p/p) de cloruro de amonio (1.000 ml), una mezcla de amoníaco acuoso al 6%(p/p) (1.000 ml) y disolución acuosa al 20%(p/p) de cloruro de amonio (1.000 ml), disolución acuosa al 10%(p/p) de cloruro de amonio (2.000 ml) y agua (2.000 ml). A la capa orgánica se añadió gota a gota disolución 4 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (173 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (800 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar hidrocloreto de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (130,7 g, 73%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,49-6,51 (1H, m), 7,05-7,20 (1H, m), 7,42-7,57 (1H, m), 7,60-7,71 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz).

2) 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-metoxipentano-2,4-diona

t-BuONa (33,2 g) se añadió a tolueno (240 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió una disolución de metoxiacetato de metilo (30,0 g) en acetona (16,7 g) a 0-10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH de la mezcla se ajustó a 10,5 con ácido clorhídrico 2 M (120 ml) y disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (80 ml) a 0-10°C. Después de separar, a la capa acuosa se añadieron sucesivamente ácido acético (24,2 g), metanol (611 ml) y acetato de sodio (61,8 g) (Disolución (1)).

En otro recipiente, a ácido clorhídrico 3 M (256 ml) se añadió hidrocloreto de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (32,2 g). Una mezcla de nitrito de sodio (13,4 g) y agua (32 ml) se añadió gota a gota a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h (Disolución (2)). A la Disolución (1) se añadió gota a gota la Disolución (2) a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con agua (640 ml) y disolución acuosa al 50%(v/v) de metanol (64 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-metoxipentano-2,4-diona (45,0 g, 94%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (3H, brs), 3,32 (3H, s), 4,56 (3H, brs), 6,55-6,65 (1H, m), 7,72-8,05 (4H, m), 8,56 (1H, s), 14,49 (1H, brs).

3) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

A una disolución de dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (5,6 g) en N,N-dimetilacetamida (13,5 ml) se añadió 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-metoxipentano-2,4-diona (5 g) a temperatura ambiente y el recipiente usado para el compuesto se lavó con N,N-dimetilacetamida (1,5 ml). La mezcla se agitó a 62°C durante 3 h. Se le añadió acetato de etilo (75 ml) a 50°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (15 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (40,1 g, 83%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (3H, s), 3,09 (3H, brs), 3,79 (3H, s), 5,24 (1H, brs), 6,60-6,67 (1H, m), 7,45 (1H, brs), 7,79-8,08 (4H, m), 8,46-8,52 (1H, m), 8,63-8,70 (1H, m).

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

A una disolución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3 g) en ácido acético (22,5 ml) se añadió fenilhidrazina (889 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. Se le añadió ácido clorhídrico 1 M (22,5 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se

agitó durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con una mezcla de ácido acético (2,1 ml) y etanol (3,9 ml) y etanol (15 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (3,0 g, 89%).

Ejemplo 4

5 1) 1-fenilpentano-2,4-diona

A una suspensión de *t*-BuOK (4,48 g) en THF (25 ml) se añadió gota a gota una disolución de fenilacetato de metilo (5,00 g) y acetona (2,13 g) en THF (5 ml) a 0-10°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-fenilpentano-2,4-diona (1,12 g, 19,1%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,02 (3H, s), 3,58 (2H, s), 5,43 (1H, s), 7,22-7,40 (5H, m).

2) 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenilpentano-2,4-diona

A una mezcla de hidrocloreto de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (1,10 g) y ácido clorhídrico (8,8 ml) 3 M se añadió gota a gota una mezcla de nitrito de sodio (534 mg) y agua (1,1 ml) a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de 1-fenilpentano-2,4-diona (1,00 g) y acetato de sodio (2,54 g) en metanol (11 ml) a 0-10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y los cristales se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con agua (10 ml) y metanol acuoso al 50% (5 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenilpentano-2,4-diona en bruto. La 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenilpentano-2,4-diona en bruto (1,26 g) se suspendió en etanol (12,6 ml) y la suspensión se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con etanol (12,6 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenilpentano-2,4-diona (1,05 g, 80,6%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (3H, s), 4,25 (3H, s), 6,45-6,54 (1H, m), 7,23-7,36 (5H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 7,81-7,88 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 14,84 (1H, brs).

3) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-fenilpiridazin-4(1H)-ona

Una mezcla de 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-fenilpentano-2,4-diona (100 mg) y dimetilacetato de la dimetilformamida (2 ml) se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-fenilpiridazin-4(1H)-ona (111 mg, 93,7%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,90 (3H, brs), 3,14 (3H, brs), 5,73 (1H, brs), 6,61-6,67 (1H, m), 7,36-7,49 (3H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,67-7,85 (5H, m), 7,97 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 8,25 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo 5

1) 2-acetil-3-oxo-4-(fenilsulfanil)butanoato de terc-butilo

A una suspensión de *t*-BuONa (4,32 g) en THF (35 ml) se añadió gota a gota 3-oxobutanoato de terc-butilo (7,12 g) a 0-10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se le añadió gota a gota cloruro de (fenilsulfanil)acetilo (7,00 g) a 0-10°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 M (70 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (18 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y a continuación se purificó por suspensión con acetato de etilo /hexano = 1/1 (21 ml) para dar 2-acetil-3-oxo-4-(fenilsulfanil)butanoato de terc-butilo (3,90 g, 33,7%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (9H, s), 2,36 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,20-7,32 (3H, m), 7,38-7,43 (2H, m).

2) 1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona

El 2-acetil-3-oxo-4-(fenilsulfanil)butanoato de terc-butilo (3,80 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (11 ml) y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua (38 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (57 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (19 ml) y salmuera saturada (19 ml) y se concentró a presión reducida y el residuo se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice para dar 1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona en bruto. Esta se usó para la siguiente etapa.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (3H, s), 3,61 (2H, s), 5,71 (1H, s), 7,14-7,43 (5H, m).

50

3) 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona

A una mezcla de hidrocloreto de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (1,85 g) y ácido clorhídrico 3 M (15 ml) se añadió gota a gota una mezcla de nitrito de sodio (778 mg) y agua (1,9 ml) a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de la 1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona en bruto (2,71 g), acetato de sodio (3,56 g) y agua (15 ml) en metanol (28 ml) a 0-10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y los cristales se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con agua (19 ml) y metanol acuoso al 50% (19 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona en bruto. La 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona en bruto (500 mg) se suspendió en una mezcla de acetato de etilo (1 ml) y heptano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla de acetato de etilo (1 ml) y heptano (2 ml). Los cristales húmedos se secaron para dar 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona (391 mg, 86,9%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,58 (3H, s), 4,22 (3H, s), 6,46-6,54 (1H, m), 7,15-7,24 (1H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,57-7,66 (1H, m), 7,67-7,77 (2H, m), 7,86-7,96 (1H, m), 14,84 (1H, brs).

4) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-(fenilsulfanil)piridazin-4(1H)-ona

Una mezcla de 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-(fenilsulfanil)pentano-2,4-diona (100 mg) y dimetilacetato de la dimetilformamida (0,7 ml) se concentró a presión reducida, al residuo se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. Los cristales húmedos se secaron para dar 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-(fenilsulfanil)piridazin-4(1H)-ona (110 mg, 77,4%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,84 (3H, brs), 3,12 (3H, brs), 5,23 (1H, brs), 6,59-6,67 (1H, m), 7,30-7,48 (5H, m), 7,76-7,87 (2H, m), 7,87-7,94 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 8,43 (1H, brs), 8,59-8,67 (1H, m).

Ejemplo de formulación 1

Un comprimido no revestido (comprimido base) que contiene compuesto A se produjo de la siguiente manera con la relación de composición mostrada a continuación. Es decir, el compuesto A (17,660 g, el contenido se modificó), D-manitol (4.257,0 g, el peso se modificó), celulosa cristalina (369,4 g) y almidonglicolato de sodio (263,9 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION) y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una disolución acuosa (2.638,0 g) de hidroxipropilcelulosa (158,3 g) en agua purificada (2.480,0 g) para dar polvos granulados. Los polvos granulados obtenidos (4.651,0 g) se pasaron a través de un molinillo (P-3S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar polvos. Los polvos formados (4.435,0 g), celulosa cristalina (138,6 g) y estearato de magnesio (46,217 g) se colocaron en una mezcladora de tambor (TM-15, fabricada por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) y se mezclaron para dar polvos mixtos. Los polvos mixtos se comprimieron en una máquina de formar comprimidos giratoria (AQUA0512SS2AI, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) usando un troquel de 9 mmφ para dar comprimidos no revestidos (comprimidos base, 300 mg por comprimido).

[0001]<Composición del comprimido no revestido (comprimido base) que contiene compuesto A>

compuesto A	1 mg
D-manitol	242 mg
40 celulosa cristalina	30 mg
hidroxipropilcelulosa	9 mg
almidonglicolato de sodio	15 mg
estearato de magnesio	3 mg
total	300 mg

45 Los comprimidos no revestidos obtenidos (comprimido base, 2.991,0 g) se colocaron en una máquina de revestimiento de película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION) y se pulverizó sobre ellos una disolución de revestimiento de película (1.448,0 g) que tiene la relación de composición mostrada a continuación para dar comprimidos de rápida disgregación (alrededor de 312,2 mg por comprimido).

<Composición de la disolución de revestimiento>

	hipromelosa	9 mg
	macrogol 6000	2 mg
	óxido de titanio	1 mg
5	sesquióxido de hierro	0,067 mg
	sesquióxido de hierro amarillo	0,133 mg
	agua purificada	109,8 mg
	total (contenido de sólidos)	122 (12,2) mg

Ejemplo de formulación 2

- 10 Un comprimido no revestido (comprimido base) que contiene el compuesto A se produjo de la siguiente manera con la relación de composición mostrada a continuación. Es decir, el compuesto A (176,6 g, el contenido se modificó), D-manitol (4.098,0 g, el peso se modificó), celulosa cristalina (369,4 g) y almidonglicolato de sodio (263,9 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION) y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una disolución acuosa (2.638,0 g)
- 15 de hidroxipropilcelulosa (158,3 g) en agua purificada (2.480,0 g) para dar polvos granulados. Los polvos granulados obtenidos (4.651,0 g) se pasaron a través de un molinillo (P-3S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar polvos. Los polvos (4.435,0 g), celulosa cristalina (138,6 g) y estearato de magnesio (46,212 g) se colocaron en una mezcladora de tambor (TM-15, fabricada por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) y se mezclaron para dar polvos mixtos. Los polvos mixtos se comprimieron en una máquina de formar comprimidos giratoria (AQUA0512SS2AI, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) usando un troquel de 9 mmφ para dar comprimidos no revestidos
- 20 (comprimidos base, 300 mg por comprimido).

<Composición del comprimido no revestido (comprimido base) que contiene el compuesto A>

	compuesto A	10 mg
	D-manitol	233 mg
25	celulosa cristalina	30 mg
	hidroxipropilcelulosa	9 mg
	almidonglicolato de sodio	15 mg
	estearato de magnesio	3 mg
	total	300 mg

- 30 Los comprimidos no revestidos obtenidos (comprimido base, 2.991,0 g) se colocaron en una máquina de revestimiento de película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION) y se pulverizó sobre ellos una disolución de revestimiento de película (1369,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en el Ejemplo de formulación 1 para dar comprimidos de desintegración rápida (alrededor de 312,2 mg por comprimido).

Ejemplo de formulación 3

- 35 Un comprimido no revestido (comprimido base) que contiene el compuesto A se produjo de la siguiente manera con la relación de composición mostrada a continuación. Es decir, el compuesto A (1.766,0 g, el contenido se modificó), D-manitol (2.508,0 g, el peso se modificó), celulosa cristalina (369,4 g) y almidonglicolato de sodio (263,9 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluidizado (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION) y la mezcla se precalentó y se mezcló. La mezcla se granuló mientras se pulverizaba una disolución acuosa (2.638,0 g)
- 40 de hidroxipropilcelulosa (158,3 g) en agua purificada (2.480,0 g) para dar polvos granulados. Los polvos granulados obtenidos (4.651,0 g) se pasaron a través de un molinillo (P-3S, fabricado por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) para dar polvos. Los polvos (4.435,0 g), celulosa cristalina (138,6 g) y estearato de magnesio (46,207 g) se colocaron en una mezcladora de tambor (TM-15, fabricada por Showa Kagaku Kikai Kosakusho) y se mezclaron para dar polvos mixtos. Los polvos mixtos se comprimieron en una máquina para formar comprimidos giratoria (AQUA0512SS2AI, fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) usando un troquel de 9 mmφ para dar comprimidos no revestidos
- 45 (comprimidos base, 300 mg por comprimido).

<Composición del comprimido no revestido (comprimido base) que contiene el compuesto A>

	compuesto A	100 mg
	D-manitol	143 mg
	celulosa cristalina	30 mg
5	hidroxipropilcelulosa	9 mg
	almidonglicolato de sodio	15 mg
	estearato de magnesio	3 mg
	total	300 mg

10 Los comprimidos no revestidos obtenidos (comprimido base, 2.991,0 g) se colocaron en una máquina de revestimiento de película (DRC-500, fabricada por POWREX CORPORATION) y se pulverizó sobre ellos una disolución de revestimiento de película (1.458,0 g) que tenía la relación de composición mostrada en el Ejemplo de formulación 1 para dar comprimidos de desintegración rápida (alrededor de 312,2 mg por comprimido).

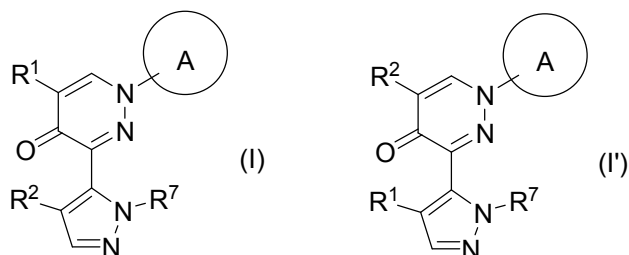
Aplicabilidad industrial

15 De acuerdo con la presente invención, a partir del compuesto (II) como un material de partida, que es una dicetona asimétrica, se puede producir fácilmente el compuesto de piridazinona (I) o (I') con alto rendimiento, a bajo coste, en un método apropiado para la producción industrial, con regioselectividad debida a la estructura del sustituyente.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 032326/2013 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

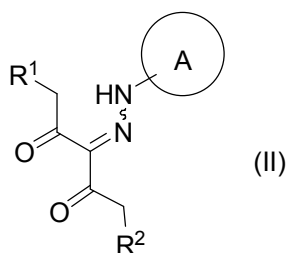
1. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (I'):



en la que

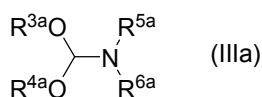
- 5 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi), el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido, y R⁷ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con tal de que se excluya un compuesto en el que R¹ y R² son los mismos grupos, o una de sus mezclas o una de sus sales, que comprende

10 etapa (1): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



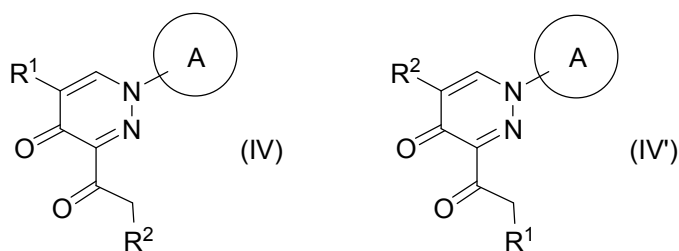
en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (IIIa):



15 en la que

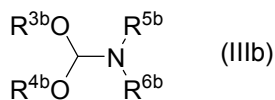
- R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV'):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

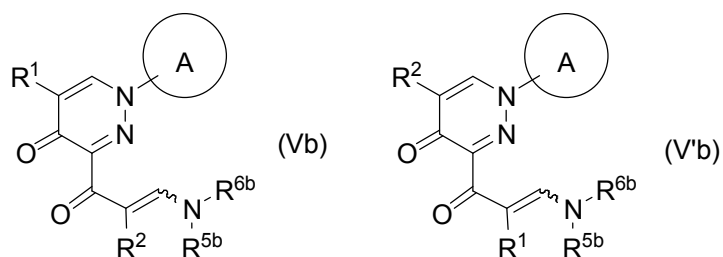
20 o una de sus mezclas o una de sus sales;

etapa (2): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') o una de sus mezclas o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula (IIIb):



en la que

- 5 R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b):



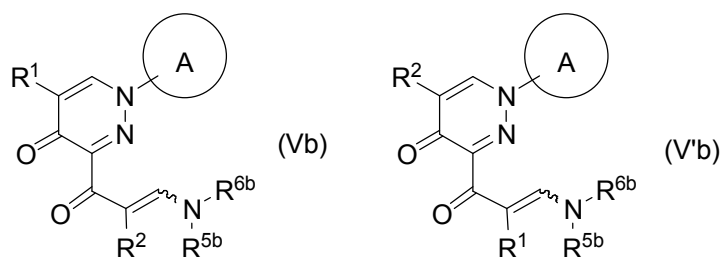
en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad, o una de sus mezclas o una de sus sales; y

- 10 etapa (3): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b) o una de sus mezclas o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (VI):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad, o una de sus sales.

- 15 2. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Vb) o la fórmula (V'b):

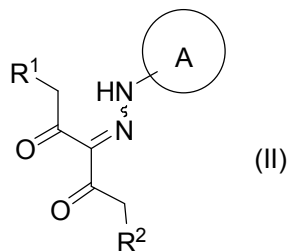


en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi), el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido, y

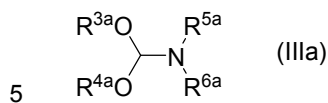
- 20 R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, con tal de que se excluya un compuesto en el que R^1 y R^2 son los mismos grupos, o una de sus mezclas o una de sus sales, que comprende

etapa (1): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

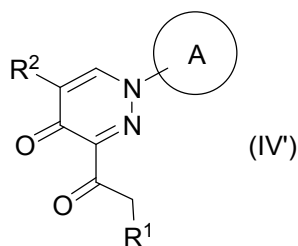
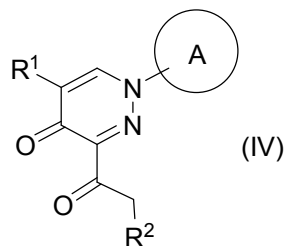
o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (IIIa):



en la que

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y R^{6a} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

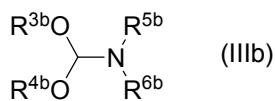
o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV'):



10 en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus mezclas o una de sus sales; y

etapa (2): una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') o una de sus mezclas o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula (IIIb):



15 en la que R^{3b} y R^{4b} son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad,

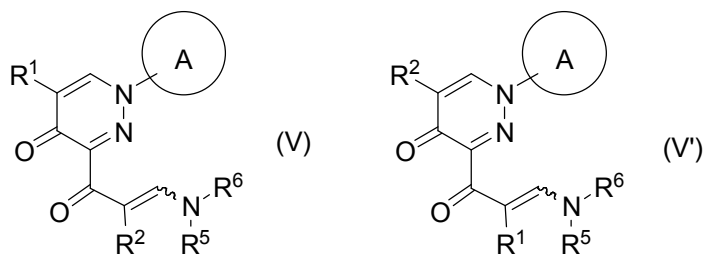
o una de sus sales.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') obtenidas o una de sus mezclas o una de sus sales obtenidas en la etapa (1) se somete a la etapa (2) sin aislamiento.

20

4. El método de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las etapas (1) y (2) se llevan a cabo a de 0 a 80°C.

5. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (V) o la fórmula (V'):



en la que

R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente (excluyendo un grupo benciloxi),

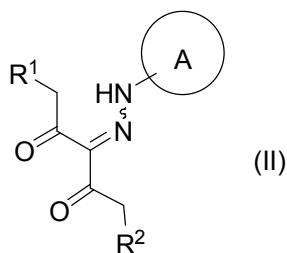
5 el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido, y

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

con tal de que se excluya un compuesto en el que R¹ y R² son los mismos grupos,

o una de sus mezclas o una de sus sales, que comprende

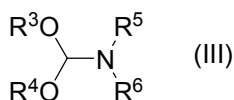
etapa (1 y 2): una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



10

en la que cada símbolo es como se definió con anterioridad,

o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula (III):



15

en la que R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad,

o una de sus sales.

6. El método de la reivindicación 5, en el que la etapa (1 y 2) se lleva a cabo a de 0 a 80°C.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

20

R¹ es un grupo de anillo aromático opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NHR⁸, -NR⁸R⁸ o -SR⁸, en las que R⁸ y R⁸ son cada uno independientemente un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalcadienilo C₄₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo de C₈₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo aril de C₆₋₁₃-alquenilo opcionalmente sustituido,

25

R² es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, (3) un grupo alquenilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, (4) un grupo alquinilo de C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o (5) un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, y

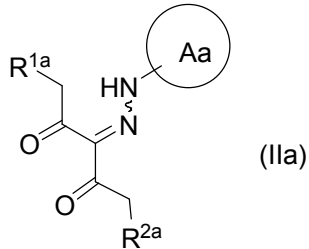
el compuesto representado por la fórmula (IV) o una de sus sales se obtiene en la etapa (1).

30

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es metoxi y R² es un átomo de hidrógeno.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 7 y 8, en el que el anillo A es 4-(pirazol-1-il)-2-fluorobenceno y R⁷ es fenilo.

10. Un compuesto representado por la fórmula (IIa):



5 en la que

R^{1a} es -OR⁹ en la que R⁹ es un sustituyente (excluyendo un grupo etenilo y un grupo bencilo), y

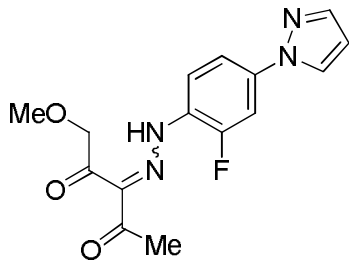
R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

el anillo Aa es un anillo aromático opcionalmente sustituido,

10 con tal de que se excluya un compuesto en el que R^{1a} y R^{2a} son los mismos grupos y se excluyan 1-metoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona y 1-fenoxi-3-(2-fenilhidraziniliden)pentano-2,4-diona,

o una de sus sales.

11. Un compuesto representado por la fórmula:



que es 3-{2-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]hidraziniliden}-1-metoxipentano-2,4-diona o una de sus sales.

15