Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 04112758

54 **TÍTULO** DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA COMO INHIBIDORES DE PDE4

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE** ALMIRALL PRODESFARMA S.A

DOMICILIO Barcelona, España

74 **APODERADO** Emilio Herrero
cc 438.019 de Osorno

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

55

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04112758 00000000 Folios: 296 ción
Fecha (MM): 2004-11-09 16:41:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA SA** sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, España.
Domicilio: Barcelona, España.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Vittorio DAL PIAZ**
Via Poggio Ugolino, 7/A,
I-50015 Impruneta,
Italia.
2. **Maria Paola GIOVANNONI**
Via Ponte di Formicola 91,
I-50018 Scandicci,
Italia.
3. **Claudia VERGELLI**
Via Filippo degli Ugoni, 17,
I-50126 Florencia
Italia.
4. **Nuria AGUILAR IZQUIERDO**
C/Espronceda 31-37, Esc. 2 4° 3a,
E-08005 Barcelona,
España.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05056 Fecha: 14 de mayo de 2003
Publicación Internacional No. WO 03/097613 A1 Fecha: 27 de noviembre de 2003

6 Título (54)

DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA COMO INHIBIDORES DE PDE4,

7 Clasificación Internacional (51) C07D 237/22 A61K 31/501

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
ES	16 de mayo de 2002	P200201111

9 Comprobante de pago No: 04-85,348 **Fecha:** Noviembre 2, 2004

10

Anex s:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

N MBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

2654

3°
11194
6921

CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA, D. COLOMBIA

For patents, designs, trademarks, service marks, comercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

PODER

Yo (nosotros), abajo firmado(s) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Compañía Española
domiciliado(s) en Ronda del General Mitre. 151, 08022 Barcelona, España
por el presente conferimos poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, para obtener el registro de patentes

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.
Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999
en Barcelona - España

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Spanish body corporate
of Ronda del General Mitre 151. 08022 Barcelona, Spain
hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain the registration of patent applications

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this 14th day of May 1999
in Barcelona - Spain

NOTARY
AND CONSUL

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.,
Manuel Bellostas Manuel López

m

L E G A L I Z A T I O N

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:---------
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglament Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante acta notarial, por mi autorizada en el dia de hoy.----------
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999

17

NOTARIA DE SALVADOR CARBALLO CASADO • BARCELONA •

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA

CONSULADO GENERAL BARCELONA

COLEGIO NOTARIAL SECCIONAL DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Consular legalization is necessary.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

PAPEL EXCLUSIVO PARA DOCUMENTOS NOTARIALES

TIMBRE DEL ESTADO

25 PTA

2V7238295

L E G A L I Z A C I O N.

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de D. SALVADOR CARBALLO CASADO---------- Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de -- D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González, puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-DESFARMA, S.A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.---------- Barcelona, 18 de mayo de 1999.

SELLO DE LEGALIZACIONES 25 PESETAS

José A. Marín Sánchez
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA
AUTENTICACION Nº 916

Barcelona, 25 de mayo de 1999

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José de María Sanchez, quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente en la fecha allí expresada las funciones de Conser 1º del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen(a) son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

JUAN MANUEL DINA NOTARIO

Derechos Consulares: US$ 22.00

Impuesto de Timbre US$ 7.00
Derechos Consulares US$ 15.00

JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

26 2 Dic 2
Noe Rios
ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO

99 JUN - 4 PM 12:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PASEO DE GRACIA, 2 4.º, 6.ª
08007 - BARCELONA

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil **"ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA"** existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral. Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social.

Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

Que los señores **Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno** desempeñan actualmente el cargo de **Apoderados, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos** de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y

CONSULADO NOTARIO SERVIDO DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TUVO A LA VISTA
05 NOV 2004
JUAN MANUEL [illegible] PEDRAZA
NOT.

JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre US$ 7,00
Derechos Consulares US$ 100,00

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

26227

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUN -4 PM 12:28

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 NOV 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

Almirall Rodopharma
CAO 11194801 00033

CAVELIER
ABOGAD S

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

Poder conferido el: 14-05-99

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogad con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los [illegible] en este momento.

Señora Jefe,

EL SUSCRITO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2004
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 22 JUN. 2000

Ante MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C 28779274
4388019

y la(s) Libreta(s) Militar(es) 832 - 31929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, PUDO CONSTATAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

05 NOV 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/097613 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 237/22, 401/06, 405/12, A61K 31/501, A61P 11/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/05056

(22) International Filing Date: 14 May 2003 (14.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200201111 16 May 2002 (16.05.2002) ES

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DAL PIAZ, Vittorio [IT/IT]; Via Poggio Ugolino, 7/A, I-50015 Impruneta (IT). GIOVANNONI, Maria, Paola [IT/IT]; Via Ponte di Formicola 91, I-50018 Scandicci (IT). VERGELLI, Claudia [IT/IT]; Via Filippo degli Ugoni, 17, I-50126 Firenze (IT). AGUILAR IZQUIERDO, Nuria [ES/ES]; C/Espronceda 31-37, Esc. 2 4° 3a, E-08005 Barcelona (ES).

(74) Agent: CRESSWELL, T.A.; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, WC1R 5JJ (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

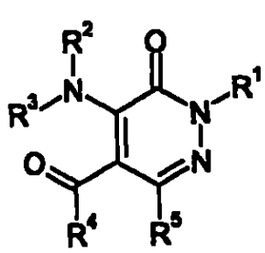
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/097613 A1

(54) Title: PYRIDAZIN-3(2*H*)-ONE DERIVATIVES AS PDE4 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: New pyridazin-3(2*H*)-one derivatives having the chemical structure of general formula (I); are disclosed; as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of phosphodiesterase 4.

PYRIDAZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES AS PDE4 INHIBITORS

This invention relates to new pyridazin-3(2*H*)-one derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them. These compounds are potent and selective inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE4) and are thus useful in the treatment, prevention or suppression of pathological conditions, diseases and disorders known to be susceptible of being improved by inhibition of PDE4.

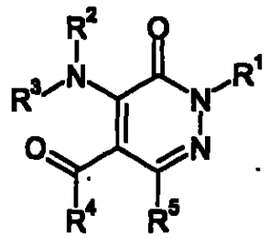
Phosphodiesterases (PDEs) comprise a superfamily of enzymes responsible for the hydrolysis and inactivation of the second messengers cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Eleven different PDE families have been identified to date (PDE1 to PDE11) which differ in substrate preference, catalytic activity, sensitivity to endogenous activators and inhibitors, and encoding genes.

The PDE4 isoenzyme family exhibits a high affinity for cyclic AMP but has weak affinity for cyclic GMP. Increased cyclic AMP levels caused by PDE4 inhibition are associated with the suppression of cell activation in a wide range of inflammatory and immune cells, including lymphocytes, macrophages, basophils, neutrophils, and eosinophils. Moreover, PDE4 inhibition decreases the release of the cytokine Tumor Necrosis Factor α (TNFα). The biology of PDE4 is described in several recent reviews, for example M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, *69*, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* 2000 *47*, 127-162; or M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, *63*, 1-38.

In view of these physiological effects, PDE4 inhibitors of varied chemical structures have been recently disclosed for the treatment or prevention of chronic and acute inflammatory diseases and of other pathological conditions, diseases and disorders known to be susceptible to amelioration by inhibition of PDE4. See, for example, US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753668, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 or H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, *8*, 1301-1325.

We have now found that a novel series of pyridazin-3(2*H*)-one derivatives are potent and selective inhibitors of PDE4 and are therefore useful in the treatment or prevention of these pathological conditions, diseases and disorders, in particular asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

Accordingly, the present invention provides novel compounds of formula (I)



(I)

wherein

R^1 represents:

- a hydrogen atom;
- a group selected from acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl or dialkylcarbamoyl;
- an alkyl group, which is optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- or a group of formula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

wherein n is an integer from 0 to 4 and R^6 represents:

- a cycloalkyl group;
- an aryl group, which is optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from halogen atoms and alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylenedioxy,

alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, cyano, trifluoromethyl, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

- or a 3- to 7-membered ring comprising from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring is optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from halogen atoms and alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylenedioxy, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, cyano or trifluoromethyl groups;

R^2 represents a substituent selected from R^1 and an alkyl group, which is substitued by a hydroxycarbonyl or an alkoxycarbonyl group.

R^3 and R^5 each independently represent a monocyclic or bicyclic aryl group, which is optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from:

- halogen atoms;
- alkyl and alkylene groups, which are optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from halogen atoms and phenyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- and phenyl, hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulphamido, aminosuphonyl, mono- or di-alkylaminosulphonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

R^4 represents:

- a hydrogen atom;
- a hydroxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino group;
- an alkyl group which is optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl and mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- or a group of formula

$-(CH_2)_n-R^8$

wherein n and R^8 are as defined above.

with the proviso that when R^2 is H and R^3 and R^6 are unsubstituted phenyl, R^1 is not methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Certain pyridazin-3(2*H*)-one derivatives of similar structure, which do not fall within the scope of the present invention, have been disclosed in *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 341-348 and *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1894-1900.

Further objectives of the present invention are to provide processes for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of diseases susceptible of being improved by inhibition of PDE4; and methods of treatment of diseases susceptible to amelioration by inhibition of PDE4, which methods comprise the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

As used herein, an alkyl group can be straight or branched, and is typically a lower alkyl group. A lower alkyl group contains 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkyl group is represented by a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl or 1-ethylbutyl group, .

As used herein, an alkylene group or moiety is a divalent alkyl moiety typically having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of C_1-C_6 alkylene groups include methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene and hexylene groups. When an alkylene or alkylenedioxy group is present as a substituent on another group it shall be deemed to be a single substituent, rather than a group formed by two substituents.

As used herein, the alkyl chains present in the alkoxy, alkylthio, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylenedioxy,

alkylsulphinyl, monoalkylaminosulphonyl, dialkylaminosulphonyl, alkylsulphamido, N'-alkylureido, and N',N'-dialkylureido groups are typically straight or branched alkyl chains containing from 1 to 6 carbon atoms.

As used herein, an acyl group or moiety typically has from 2 to 7 carbon atoms. Thus, it is typically a group of formula -COR wherein R is a hydrocarbon chain group having from 1 to 6 carbon atoms. Preferably, it is a group of formula -COR wherein R is a C_1-C_6 alkyl group.

As used herein, a cycloalkyl group or moiety typically has from 3 to 6 carbon atoms. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. It is preferably cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl. When a cycloalkyl group or moiety carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. As used herein, a cycloalkyloxy group is typically a said cycloalkyl group attached to an oxygen atom.

As used herein, an aryl group or moiety is typically a C_6-C_{10} aryl group or moiety, which can be monocyclic or bicyclic, such as phenyl or naphthyl. When an aryl group or moiety carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. As used herein, an aryloxy group is typically a said aryl group attached to an oxygen atom.

As used herein, a 3- to 7-membered ring comprising from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur is typically a heteroaryl or a heterocyclyl group or moiety.

A heteroaryl group or moiety is typically a 3- to 7-membered aromatic ring, such as a 5- or 6- membered ring, containing at least one heteroatom selected from O, S and N. Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furanyl, oxadiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrazolidinyl, pyrrolyl and pyrazolyl groups. Oxadiazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furanyl, thienyl, pyrazinyl and pyrimidinyl groups are preferred. When a heteroaryl group or moiety carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

A heterocyclyl group is typically a non-aromatic, saturated or unsaturated C_3-C_7 carbocyclic ring in which one or more, for example 1, 2, 3 or 4, of the carbon atoms are replaced by a heteroatom selected from N, O and S. Saturated heterocyclyl groups are

preferred. Examples of suitable heterocyclyl groups include piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 3-aza-tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl and pyrrolidinyl groups. Where a heterocyclyl group carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

As used herein, a halogen atom, is typically a chlorine, fluorine or bromine atom.

As used herein, some of the atoms, groups, moieties, chains or cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these atoms, groups, moieties, chains or cycles can be either unsubstituted or substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, groups, moieties, chains or cycles are replaced by chemically acceptable atoms, groups, moieties, chains or cycles.

Compounds of formula (I) containing one or more chiral centre may be used in enantiomerically or diastereoisomerically pure form, or in the form of a mixture of isomers.

As used herein, a pharmaceutically acceptable salt is a salt with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic or nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, aralkyl amines and heterocyclic amines.

Preferred compounds of formula (I) are those wherein R^1 is a hydrogen atom; a straight or branched C_1-C_4 alkyl group, which is optionally substituted by halogen atoms and/or 1 or 2 substituents selected from hydroxy, alkoxy, amino, monalkylamino and dialkylamino groups; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is an integer from 0 to 4 and R^6 is an optionally substituted phenyl, cycloalkyl or 5- to 6-membered heterocyclic ring comprising at least one nitrogen atom, preferably a pyridine ring. Most preferably, R^1 is an unsubstituted straight or branched C_1-C_4 alkyl group, or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0 or 1 and R^6 is cyclopropyl, phenyl or pyridyl.

Further preferred compounds of formula (I) are those wherein R^2 is a hydrogen atom or a group selected from alkoxycarbonyl; carbamoyl; a straight C_1-C_4 alkyl group, which is optionally substituted by a hydroxy group; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0 and R^6 is a phenyl ring, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkyl, acyl, alkoxy, alkylthio and alkoxycarbonyl. Most preferably, R^2 is a hydrogen atom, an unsubstituted straight C_1-C_4 alkyl group or a phenyl ring, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkyl, acyl, alkoxy, alkylthio and alkoxycarbonyl.

Also preferred are compounds wherein R^3 is a phenyl or naphthyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, hydroxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, cyano, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, acylamino, aminosulphonyl, carbamoyl, trifluoromethoxy, alkylenedioxy, alkyl and alkylene group, wherein said alkyl and alkylene groups are optionally substituted by halogen atoms or by a group selected from hydroxy, oxo, phenyl, amino and hydroxycarbonyl.

R^4 is in the preferred embodiments of the invention a substituent selected from hydrogen; hydroxy; alkoxy; amino; monoalkylamino; dialkylamino; a straight or branched C_1-C_8 alkyl group, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino groups; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0, 1 or 2 and R^6 is a phenyl group. Most preferably, R^4 is a substituent selected from hydrogen, methoxy, unsubstituted straight or branched C_1-C_8 alkyl and phenyl.

In further preferred embodiments R^5 is a phenyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, hydroxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, monalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido and an optionally substituted straight or branched C_1-C_8 alkyl group. Most preferably, R^5 is a phenyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl and nitro.

Particular individual compounds of the invention include:

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one.
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(methylthio)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(4-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[[4-(dimethylamino)phenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(2-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(5-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoate
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
4-({5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoic acid
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Butyryl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(naphth-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyrida-zin-4-yl}amino)benzoate
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-nitrophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(2-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-methyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-acetyl-4-[[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[*N*-methyl-*N*-phenylamino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(4-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(4-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-4-ylamino)-benzoic acid ethyl ester

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

2-[(5-acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-fluorobenzoic acid

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-hydroxybenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzamide

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[3-(methylthio)phenyl]amino}-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetic acid

5-Acetyl-4-[4-(*tert*-butylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzenesulphonamide

4-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}-4-oxobutanoic acid

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-*N*-butylbenzenesulphonamide

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

N-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetamide

4-[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-ylamino]benzoic acid

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one
4-[[5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzoic acid
5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one
5-Butyryl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenyl-2-propylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-butyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-butyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[*N*-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[bis(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[bis(3-methylsulphanylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis-(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-2*H*-pyridazin-3-one
methyl 4-(*N*-(5-acetyl-2-ethyl-6-(4-methylsulphinylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyri-dazin-4-yl)-*N*-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}benzoate
5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-[(5-Acetyl-2-methyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid
5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-(1-naphthylamino)-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Benzoyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-methylpyridazin-3(2H)-one
5-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carbaldehyde

Methyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

5-Acetyl-2-cyclobutyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

4-[(3-Chlorophenyl)amino]-5-[(dimethylamino)acetyl]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

4-[[2-Ethyl-5-(methoxyacetyl)-6-phenyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino]benzoic acid

5-[(3-Cyanophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxamide

5-[(3-Cyanophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

3-(4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzoic acid

3-{4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile

N-(3-[4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}phenyl)urea

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

N-Benzyl-5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxamide

4-[(3-Chlorophenyl)amino]-2-ethyl-5-(phenoxyacetyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Of outstanding interest are

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-({5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

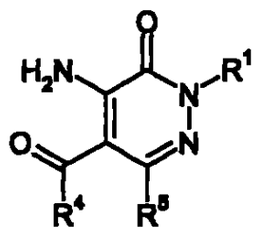
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile
4-[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-ylamino]benzoic acid
5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

In accordance with another embodiment, the present invention provides processes for preparing the novel pyridazin-3(2*H*)-one derivatives of formula (I) These compounds may be prepared following one of the processes described below

When R^2 is H, the compounds of formula (I) are obtained by reaction of the corresponding 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivative (II)



(II)

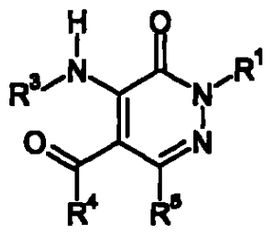
wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined above and the corresponding boronic acid (IIIa)

R^3-B(OH)$_2$

(IIIa)

wherein R^3 is as defined above The reaction is carried out in the presence of a copper salt such as cupric acetate and an organic base, preferably an amine base such as triethylamine, in an inert solvent such as dioxane, methylene chloride or tetrahydrofuran, at a temperature from - 20° C to the boiling point of the solvent.

When R^2 is aryl or substituted aryl, the compounds of formula (I) are obtained by reaction of the corresponding 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivative (IV)



(IV)

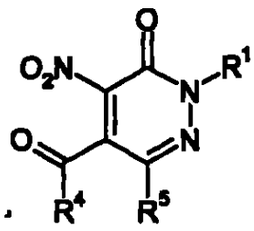
wherein R^1, R^3, R^4 and R^5 are as defined above and the corresponding boronic acid (IIIb)

R^2-$B(OH)_2$

(IIIb)

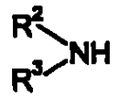
wherein R^2 is an aryl or substituted aryl group The reaction is carried out in the presence of a copper salt such as cupric acetate and an organic base, preferably an amine base such as triethylamine, in an inert solvent such as dioxane, methylene chloride or tetrahydrofuran, at a temperature from - 20° C to the boiling point of the solvent.

Alternatively, the compounds of formula (I) may be obtained by reaction of the corresponding 4-nitropyridazin-3(2*H*)-one derivative (V)



(V)

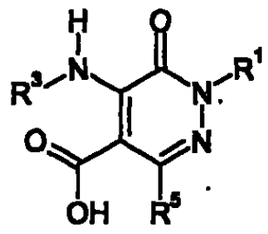
wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined above and the corresponding amine (VI)



(VI)

wherein R^2 and R^3 are as defined above, by methods known per se, e. g. G. Ciciani et al. *Farmaco* 1991, *46*, 873.

When R4 is alkoxy, aryloxy or mono- or di-alkylamino or mono- or di-arylamino, the compounds of formula (I) can be obtained by reaction of the corresponding 4-aminopyridazin-3(2H)-one derivative (XVII):

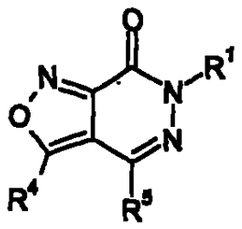


(XVII)

wherein R1, R3 and R5 are as defined above and the corresponding alcohol or amine in the presence of a coupling agent such as dicyclohexylcarbodiimide, O-7-(azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfate (HATU) or benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)fosfonium hexafluorofosfate (BOP) in an inert solvent such as dichloromethane, tetrahydrofurane, dioxane, N,N-dimethylformamide and in the presence of an organic base such as triethylamine or ethyldiisopropylamine when required, at a temperature from –20°C to the boiling point of the solvent.

When R4 is alkoxy the compounds of formula (I) can also be obtained from the corresponding 4-aminopyridazin-3(2H)-one derivative (XVII) and the corresponding alkylating agent in the presence of an inorganic base such as potassium carbonate in an inert solvent such as N,N-dimethylformamide or acetone at a temperature from –20°C to the boiling point of the solvent.

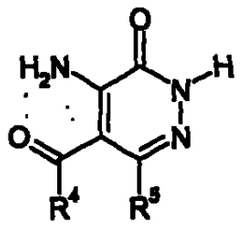
The 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivatives of general formula (II) may be prepared by hydrogenation of an isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6H)-one of formula (VII)



(VII)

wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined above. The hydrogenation may be performed using for example hydrogen in the presence of a catalyst by methods known per se, e.g. V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. Alternatively, the reaction may be accomplished by transfer hydrogenation using an organic hydrogen donor and a transfer agent, such as ammonium formate or hydrazine by methods known per se, e.g. V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173.

Alternatively, when R^1 is not H, the 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivatives of formula (II) may be prepared by reaction of a compound of general formula (VIII)



(VIII)

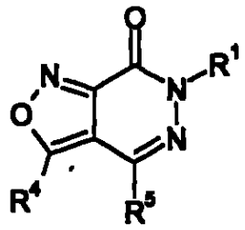
wherein R^4 and R^5 are as defined above, with an alkylating agent of formula (IX)

R^1-X

(IX)

wherein R^1 is as defined above and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulphonate, p-toluenesulphonate or a benzenesulphonate group, by methods known per se, e. g. V. Dal Piaz et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, *31*, 65.

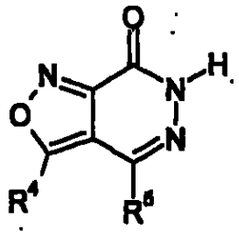
The 4-nitropyridazin-3(2*H*)-one derivatives of formula (V) may be prepared by oxidation of an isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one of formula (VII)



(VII)

wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined above. The oxidation may be performed using for example cerium ammonium nitrate under acidic conditions by methods known per se, e.g. V. Dal Piaz et al. *Synthesis*, 1989, 213.

When R^1 is not H, isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-ones of formula (VII) may be obtained by reaction of a compound of general formula (X)



(X)

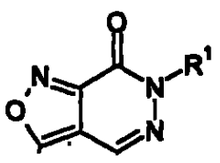
wherein R^4 and R^5 are as defined above with an alkylating agent of formula (IX)

R^1-X

(IX)

wherein R^1 is as hereinbefore defined and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulphonate, p-toluenesulphonate or a benzenesulphonate group, by methods known per se, e.g. V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, *14*, 53.

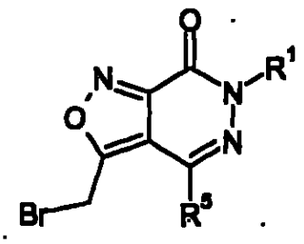
The 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivatives of general formula (II) may alternatively be



obtained by reaction of a compound of formula (XVIII)

wherein R1 and R5 are as defined above with an aldehyde or a ketone, by methods known per se, eg. G. Ciciani et al. *Il Farmaco* 1991, 46, 873. The resulting substituted vinyl derivative is then reduced using for example hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium on charcoal in a solvent such as methanol, ethanol or ethyl acetate to yield the corresponding 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one (II).

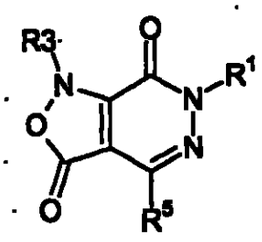
The isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-ones of formula (VII) can be obtained from a 3-(bromomethyl)isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one of formula (XIX)



(XIX)

by reaction with a nucleofile such as an alkoxide, an amine or a thiol by methods known per se, e.g. F. Montesano et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 6, 925.

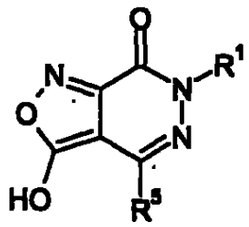
The 4-aminopyridazin-3(2H) one derivatives of general formula (XVII) may be prepared by hydrogenation of an isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-3,7-dione of formula (XX)



(XX)

wherein R^1 and R^5 are as defined above. The hydrogenation may be performed using for example hydrogen in the presence of a catalyst by methods known *per se*, e.g. V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. Alternatively, the reaction may be accomplished by transfer hydrogenation using an organic hydrogen donor and a transfer agent, such as ammonium formate or hydrazine by methods known *per se*, e.g. V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173.

The isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-3,7-dione of formula (XX) may be obtained by reaction of the corresponding isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one of formula (XXI)



(XXI)

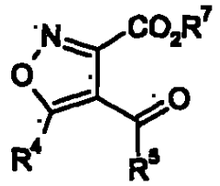
wherein R^1 and R^5 are as defined above and the corresponding boronic acid (IIIa)

R^3-$B(OH)_2$

(IIIa)

wherein R^3 is as defined above. The reaction is carried out in the presence of a copper salt such as cupric acetate and an organic base, preferably an amine base such as triethylamine, in an inert solvent such as dioxane, methylene chloride or tetrahydrofuran, at a temperature from - 20° C to the boiling point of the solvent.

The isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-ones of formulas (VII) and (XXI) may also be obtained alternatively by reaction of a compound of general formula (XI)



(XI)

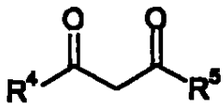
wherein R^4 and R^5 are as defined above and R^7 is an alkyl substituent with a hydrazine of general formula (XII)

R^1-$NHNH_2$

(XII).

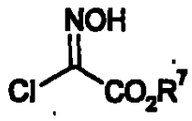
wherein R^1 is as defined above by methods known per se, e.g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, *95*, 1478.

The isoxazole derivatives of formula (XI) may be obtained by reaction of a 1,3-dicarbonylic compound of general formula (XIII)



(XIII)

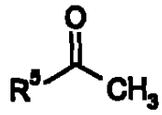
wherein R^4 and R^5 are as defined above and a compound of formula (XIV)



(XIV)

wherein R^7 is as defined above by methods known per se, e.g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478.

The dicarbonylic compounds of formula (XIII) may be obtained by reaction of a methylketone of formula (XV)



(XV)

wherein R^5 is as defined above and an ester of formula (XVI)



(XVI)

wherein R^6 is alkyl and R^4 is as defined above by methods known per se, e. g. V. V. Popic et al., *Synthesis* **1991**, 195.

When the defined groups R^1 to R^5 are susceptible to chemical reaction under the conditions of the hereinbefore described processes or are incompatible with said processes, conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for example see T. W. Greene and P. G. M. Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999). It may be that deprotection will form the last step in the synthesis of compounds of formula (I).

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention represented by formula (I) may be acid addition salts or alkali addition salts. Examples of the acid addition salts include mineral acid addition salts such as, for example, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, nitrate, phosphate, diphosphate, and organic acid addition salts such as, for example, acetate, benzoate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, ascorbate, succinate, tartrate, malate, mandelate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate and *p*-toluenesulphonate. Examples of the alkali addition salts include inorganic salts such as, for example sodium, potassium, calcium, magnesium and ammonium salts and organic alkali salts such as, for example, ethylenediamine, ethanolamine, *N,N*-dialkylenethanolamine, triethanolamine and basic amino acid salts.

The compounds of the present invention represented by the above described formula (I) may include enantiomers depending on their asymmetry or diastereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

PDE4 Assay Procedure

Compounds to be tested were resuspended in DMSO at a stock concentration of 1 mM. The compounds were tested at different concentrations varying from 10 µM to 10 pM to calculate an IC_{50}. These dilutions were done in 96-well plates. In some cases, plates containing diluted compounds were frozen before being assayed. In these cases, the plates were thawed at room temperature and stirred for 15 minutes.

Ten microliters of the diluted compounds were poured into a "low binding" assay plate. Eighty microliters of reaction mixture containing 50 mM Tris pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EGTA, and 15 nM [3H]-cAMP were added to each well. The reaction was initiated by

adding ten microliters of a solution containing PDE4. The plate was then incubated under stirring for 1 hour at room temperature. After incubation the reaction was stopped with 50 microlitres of SPA beads, and the reaction was allowed to incubate for another 20 minutes at room temperature before measuring radioactivity using standard instrumentation.

The reaction mixture was prepared by adding 90 ml of H_2O to 10 ml of 10X assay buffer (500 mM Tris pH 7.5, 83 mM $MgCl_2$, 17 mM EGTA), and 40 microlitres 1 µCi/µL [3H]-cAMP. SPA beads solution was prepared by adding 500 mg to 28 ml H_2O for a final concentration of 20 mg/ml beads and 18 mM zinc sulphate.

The results are shown in Table 1.

TABLE 1

Example	IC_{50} PDE4 (nM)
1	7.7
2	3.1
8	2
13	9.3
23	9.5
31	20
36	13
39	16
45	7.8
46	8.9
50	14
52	12
72	6.0
86	14
88	6.1
91	5.9
92	8.7
97	0.5
109	0.26

Example	IC_{50} PDE4 (nM)
120	7 1
176	19
181	25
190	9 3
231	20
232	13
263	15
264	11
274	5 5

The results in table 1 show that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE 4) Preferred pyridazin-3(2*H*)-one derivatives of the invention possess an IC_{50} value for the inhibition of PDE4 (determined as defined above) of less than 100 nM, preferably less than 50 nM and most preferably less than 20 nM. The compounds are also capable of blocking the production of some pro-inflammatory cytokines such as, for example, TNFα

Thus, they can be used in the treatment of allergic, inflammatory and immunological diseases, as well as those diseases or conditions where the selective inhibition of PDE4 and the blockade of pro-inflammatory cytokines is known to be of benefit. These disease states include (see, for example, US 5449666, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 98/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 or H J Dyke and J G Montana, *Exp. Opin Invest. Drugs* **1999**, *8*, 1301-1325) asthma, chronic obstructive pulmonary disease, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, bone-formation disorders, glomerulonephritis, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, Graves ophtalmopathy, myasthenia gravis, diabetes insipidus, graft rejection, gastrointestinal disorders such as ulcerative colitis or Crohn disease, septic shock, adult distress respiratory syndrome, and skin diseases such as atopic dermatitis, contact dermatitis, acute dermatomyositis and psoriasis They can also be used as improvers of cerebrovascular function as well as in the treatment of other CNS related diseases such as dementia, Alzheimer's disease, depression, and as nootropic agents

The PDE4 inhibitors of the invention are also of benefit when administered in combination with other drugs such as steroids and immunosuppressive agents, such as cyclosporin A, rapamycin or T-cell receptor blockers. In this case the administration of the compounds allows a reduction of the dosage of the other drugs, thus preventing the appearance of the undesired side effects associated with both steroids and immunosuppressants.

Like other PDE4 inhibitors (see references above) the compounds of the invention can also be used for blocking the ulcerogenic effects induced by a variety of etiological agents, such as antiinflammatory drugs (steroidal or non-steroidal antiinflammatory agents), stress, ammonia, ethanol and concentrated acids. They can be used alone or in combination with antacids and/or antisecretory drugs in the preventive and/or curative treatment of gastrointestinal pathologies like drug-induced ulcers, peptic ulcers, H. Pylori-related ulcers, esophagitis and gastro-esophageal reflux disease.

They can also be used in the treatment of pathological situations where damage to the cells or tissues is produced through conditions like anoxia or the production of an excess of free radicals. Examples of such beneficial effects are the protection of cardiac tissue after coronary artery occlusion or the prolongation of cell and tissue viability when the compounds of the invention are added to preserving solutions intended for storage of transplant organs or fluids such as blood or sperm. They are also of benefit on tissue repair and wound healing.

Accordingly, another embodiment of he invention is the use of the pyridazin-3(2*H*)-one derivatives of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of pathological conditions or diseases susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4), as well as a method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of PDE4, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I).

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a pyridazin-3(2*H*)-one derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight, of the composition

depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application. Preferably the compositions are made up in a form suitable for oral, topical, nasal, rectal, percutaneous or injectable administration.

The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound, or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known per se and the actual excipients used depend inter alia on the intended method of administering the compositions.

Compositions for oral administration may take the form of tablets, retard tablets, sublingual tablets, capsules, inhalation aerosols, inhalation solutions, dry powder inhalation, or liquid preparations, such as mixtures, elixirs, syrups or suspensions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 2 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solutions or suspensions. The solutions may be aqueous solutions of a soluble salt or other derivative of the active compound in association with, for example, sucrose to form a syrup. The suspensions may comprise an insoluble active compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with water, together with a suspending agent and a flavouring agent.

Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in pyrogen free aqueous media or other appropriate parenteral injection fluid.

Compositions for topical administration may take the form of ointments, creams or lotions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

Effective doses are normally in the range of 10-600 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

The present invention will be further illustrated by the following examples. The examples are given by way of illustration only and are not to be construed as a limiting.

^{1}H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300 spectrometer. Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD mass spectrometer using ESI ionization. Melting points were recorded using a Perkin Elmer DSC-7 apparatus. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mM) column. The mobile phase was formic acid (0.4 ml), ammonia (0.1 ml), methanol (500 ml) and acetonitrile (500 ml) (B) and formic acid (0.46 ml), ammonia (0.115 ml) and water (1000 ml) (A): initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 ml/min. The injection volume was 5 microliter. Diode array chromatograms were collected at 210 nM.

PREPARATION EXAMPLES

PREPARATION 1

1-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]butane-1,3-dione

To a stirred suspension of 60% sodium hydride (200 mg, 5 mmol) and ethyl acetate (0.49 ml, 5 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml) were sequentially added a solution of 1-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]ethanone (European Patent Application EP470805) (590 mg, 2.5 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml), two drops of ethanol and a solution of dibenzo-18-crown (15 mg, 0.04 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml). The reaction mixture was refluxed for 5 h, allowed to cool to room temperature and finally quenched with aqueous 10% sulphuric acid solution (5 ml). The resulting mixture was diluted with diethyl ether, washed with saturated ammonium chloride solution, dried and concentrated under reduced pressure to yield a crude product which was purified by column chromatography (SiO_2, hexane-ethyl acetate 4:1) to afford the title compound (610 mg, 86% yield) as a pale yellow oil.

$\delta(CDCl_3)$: 1.62 (m, 2H), 1.85 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.42 (m, 2H).

PREPARATION 2

Ethyl 5-methyl-4-[4-(methylthio)benzoyl]isoxazole-3-carboxylate.

To an ice-cooled solution of sodium ethoxide (3.2 g, 59 mmol) in absolute ethanol (125 ml) was added portionwise 1-[4-(methylthio)phenyl]butane-1,3-dione (Goerlitz, G., Hartmann, H. *Heteroat. Chem.*, **1997**, *8*, 147-55) (11.2 g, 54 mmol) and the mixture was stirred at 0° for 30 min. A solution of ethyl chloro(hydroximino)acetate (9.0 g, 59 mol) in absolute ethanol (25 ml) was added dropwise and the final mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was acidified with acetic acid to pH 5-6 and concentrated. The residue thus obtained was partitioned between ethyl acetate and water, washed with brine, dried and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (13.0 g , 70% yield) as a yellow solid.

δ($CDCl_3$): 1.02 (t, 3H), 2.56 (s, 6H), 4.07 (q, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

PREPARATION 3

Ethyl 4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoyl]-5-methylisoxazole-3-carboxylate

Obtained as a yellow solid (91%) from 1-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]butane-1,3-dione (Preparation 1) and ethyl chloro(hydroximino)acetate following the experimental procedure described in Preparation 2.

δ($CDCl_3$): 1.02 (t, 3H),1.61 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (s, 1H).

PREPARATION 4

Ethyl 4-(4-fluorobenzoyl)-5-methylisoxazole-3-carboxylate

Obtained (95%) from 1-(4-fluorophenyl)butane-1,3-dione (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 1074-1076) and ethyl chloro(hydroximino)acetate following the experimental procedure described in Preparation 2.

δ($CDCl_3$): 1.1 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.80 (m, 2H).

PREPARATION 5

Ethyl 4-(3-fluorobenzoyl)-5-methylisoxazole-3-carboxylate

Obtained (79%) from 1-(3-fluorophenyl)butane-1,3-dione (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 1074-1076) and ethyl chloro(hydroximino)acetate following the experimental procedure described in Preparation 2.

δ($CDCl_3$): 1.10 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30 (m, 4H).

PREPARATION 6

Ethyl 4-benzoyl-5-propylisoxazole-3-carboxylate

Obtained (70%) from 1-phenylhexane-1,3-dione (Levine et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1945, *67*, 1510) and ethyl chloro(hydroximino)acetate following the experimental procedure described in Preparation 2.

δ($CDCl_3$): 1.00 (t, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

PREPARATION 7

3-Methyl-4-[4-(methylthio)phenyl]isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Hydrazine monohydrate (1.70 g, 35 mmol) was added dropwise to a solution of the title compound of Preparation 2 (7.11 g, 23 mmol) in dry ethanol (500 ml) and the resulting mixture was stirred overnight. After cooling with an ice bath, a precipitate was formed which was collected by filtration and washed with diethyl ether to yield the title compound (3.31 g, 53% yield) as a yellow solid.

δ($CDCl_3$): 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 11.35 (bs, 1H).

PREPARATION 8

4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained as a yellow solid (93%) from the title compound of Preparation 3 using the experimental procedure described in Preparation 7.

δ($CDCl_3$): 1.61-2.01 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 9.62 (bs, 1H).

PREPARATION 9

4-(4-Fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained (87%) from the title compound of Preparation 4, using the experimental procedure described in Preparation 7.

δ($CDCl_3$): 2.55 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m,2H).

PREPARATION 10

4-(3-Fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one.

Obtained (81%) from the title compound of Preparation 5, following the experimental procedure described in Preparation 7.

δ($CDCl_3$): 2.60 (s, 3H), 7.3 (m, 4H), 9.90 (s, 1H).

PREPARATION 11

4-Phenyl-3-propylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained (40%) from the title compound of Preparation 6 following the experimental procedure described in Preparation 7.

δ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.50 (m, 5H), 10.0 (s, 1H).

PREPARATION 12

6-Ethyl-3-methyl-4-[4-(methylthio)phenyl]isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Cesium carbonate (17.2 g, 53 mmol) was added to a solution of the title compound of Preparation 7 (2.4 g, 8.8 mmol) in dry dimethylformamide (30 ml) and the resulting suspension was stirred for 15 minutes. Then ethyl bromide (4.6 ml, 62 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at room temperature overnight and then at 50°C for 5h. The mixture was concentrated and the residue thus obtained was suspended in ethyl acetate, washed with water and brine, dried and concentrated to yield the title compound (1.44 g, 54% yield) as a yellow solid.

δ($CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.48 (d, 2H).

PREPARATION 13

6-Ethyl-4-[4-(methylthio)phenyl]-3-propylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

To a stirred solution of the title compound of Preparation 7 (1.5 g , 5.4 mmol) in dry dimethylformamide (10 ml) was added a solution of sodium hydroxyde (0.43 g, 10.8 mmol) in dry dimethylformamide (5 ml) and the resulting mixture was stirred for 15 minutes. Then ethyl bromide (1.21 ml, 16.2 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at room temperature for 2h, poured onto dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer was dried and the solvent removed to yield a crude product that was purified by flash column chromatography (SiO_2, hexane-ethyl ether 4:1) to afford the title compound (0.20 g, 12% yield).

δ($CDCl_3$): 0.82 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.68(m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H).

PREPARATION 14

6-Ethyl-3-(1-ethylpropyl)-4-[4-(methylthio)phenyl]isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained as a subproduct (7%) in Preparation 13.

δ($CDCl_3$): 0.62 (t, 6H), 1.39 (t, 3H), 1.75(m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 7.38 (m, 4H).

PREPARATION 15

6-Ethyl-3-methyl-4-[4-(methylsulphinyl)phenyl]isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one.

To an ice cooled stirred solution of the title compound of Preparation 12 (1.0 g, 3.32 mmol) in methanol (8 ml) was added dropwise a solution of sodium periodate (0.71 g, 3.35 mmol) in water (8 ml). The resulting mixture was stirred at 0°C for 2 h and then at room temperature overnight. The solvent was removed and the resulting slurry was suspended in water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and the solvent removed to yield the title product (0.70 g, 66%) as a pale yellow solid.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

PREPARATION 16

4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-6-ethyl-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained (38%) from the title compound of Preparation 8 following the experimental procedure described in Preparation 12.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.91 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.83 (m, 1H), 7.03 (m, 3H).

PREPARATION 17

6-Ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

To a suspension of the title compound of Preparation 9 (0.49 g, 2.0 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.55 g, 4.0 mmol) in dry dimethylformamide (5.3 ml) was added ethyl bromide (0.44 g, 4.0 mmol) and the resulting mixture heated at 110°C for 40 minutes. Then ice-water was added (30 ml) and the resulting precipitate collected by filtration to afford the title compound (0.47 g, 86%) as a yellow solid.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.20 (m,2H), 7.58 (m,2H).

PREPARATION 18

6-Ethyl-4-(3-fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained (84%) from the title compound from Preparation 10 following the experimental procedure described in Preparation 17.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

PREPARATION 19

6-Ethyl-4-phenyl-3-propylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained (90%) from the title compound from Preparation 11 following the experimental procedure described in Preparation 17.

δ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.50 (s, 5H).

PREPARATION 20

6-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

Obtained as a light brown solid (70%) from 3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* 1969, *24*, 885-889) and cyclopropylmethyl bromide following the experimental procedure described in Preparation 17.

δ($CDCl_3$): 0.42 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.61 (m, 5H).

PREPARATION 21

3-Methyl-4-phenyl-6-(pyridin-4-ylmethyl)isoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one

To a stirred suspension of 3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one (1.5 g, 6.6 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* 1969, *24*, 885-889), 60% sodium hydride (0.63 g, 15.8 mmol) was added portionwise and the mixture stirred for 15 minutes. Then 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (1.3g, 7.9 mmol) was added portionwise and the final mixture was stirred at 50°C for 7 h, then poured onto water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated in vacuo to yield a crude product that was crystallized from from isopropyl ether/petroleum ether to yield the title compound (1.66 g, 79% yield) as a light brown solid.

δ($CDCl_3$): 2.55 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (m, 5H), 8.58 (m, 2H).

PREPARATION 22

5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

A mixture of 6-ethyl-3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) (2.0 g, 7.63 mmol) and 10% palladium on charcoal (400 mg) in ethanol (400 ml) was shaken under hydrogen at room temperature and 2 bar for 3 h. The catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound (1.97 g, 98% yield).

m.p. 150.8-152.7°C

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.78 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45 (s, 5H).

PREPARATION 23

5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

A mixture of the title compound of Preparation 12 (0.5 g, 1.66 mmol) , 10% palladium on charcoal (106 mg) and ammonium formate (2.3 g, 39 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed overnight. An extra amount of catalyst (213 mg) was added and the mixture was refluxed for another 24 h. Finally, the catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO_2, dichloromethane) to yield the title compound (190 mg, 37%).

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.35 (m, 4H).

PREPARATION 24

4-Amino-5-butyryl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin -3(2*H*)-one

Obtained (27%) from the title product of Preparation 13 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 0.65 (t, 3H), 1.39 (m, 5H), 2.02 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.12 (bs, 2H), 7.35 (m, 4H).

PREPARATION 25

4-Amino-2-ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (56%) from the title product of Preparation 14 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 0.52 (t, 6H), 1.35 (m, 7H), 2.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.01 (bs, 2H), 7.38 (m, 4H).

PREPARATION 26

5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl) phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (70%) from the title product of Preparation 15 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

PREPARATION 27

5-Acetyl-4-amino-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-ethylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (40%) from the title product of Preparation 16 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.61-2.01 (m, 11H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.83 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.32 (bs, 2H).

PREPARATION 28

5-Acetyl-4-amino-2-benzyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (92%) from 6-benzyl-3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one (Dal Piaz, V.; Ciciani, G.; Giovannoni, MP, *Farmaco*, 1991, *46*, 435-47) following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.78 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.21-7.55 (m, 10H).

PREPARATION 29

5-Acetyl-4-amino-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (90%) from the title compound of Preparation 20 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 0.51 (m, 4H), 1.40 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.43 (m, 5H).

PREPARATION 30

5-Acetyl-4-amino-6-phenyl-2-(pyridin-4-ylmethyl) pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (85%) from the title compound of Preparation 21 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.77 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (m, 5H), 8.59 (d, 2H).

PREPARATION 31

5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-4-nitropyridazin-3(2*H*)-one

To a stirred suspension of the title compound of Preparation 17 (0.5 g, 1.83 mmol) in a mixture of acetic acid (7.3 ml), water (7.3 ml) and nitric acid (2.5 ml), cerium ammonium

nitrate (6.0 g, 11 mmol) was added portionwise during 40 min. Addition of ice-cold water gave a crude precipitate which was filtered and washed with cold water to yield the title product (45% yield).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H).

PREPARATION 32

5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)-4-nitropyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (40%) from the title product of Preparation 18 following the experimental procedure described in Preparation 31.

δ($CDCl_3$): 1.50 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.46 (m, 1H).

PREPARATION 33

5-Butyryl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (51%) from the title compound of Preparation 19 following the experimental procedure described in Preparation 31.

δ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.50 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

PREPARATION 34

6-Ethyl-3,4-diphenylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Obtained as solid (91%) from 3,4-diphenylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one (Reinzi, G.; Dal Piaz, *Gazz. Chim. It.* **1995**, *95*, 1478-91) and ethyl bromide following the experimental procedure described in Preparation 17.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.35 (m, 10H).

PREPARATION 35

4-Amino-5-benzoyl-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained (90%) from the title product of Preparation 34 following the procedure described in Preparation 22.

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (m, 3H).

PREPARATION 36

5-Amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carbaldehyde

A mixture of 5-amino-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carbaldehyde one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) (258 mg, 1.2 mmol),

ethyl bromide (294 mg, 2.7 mmol) and anhydrous potassium carbonate (240 mg, 2.4 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was stirred at 90° C for 2 h. Cold water (25 ml) was added and the precipitate was collected by filtration to yield the title product (88%).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 4.27 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.75 (s, 1H).

PREPARATION 37

Ethyl 4-benzoyl-5-hydroxyisoxazole-3-carboxylate

To a cooled and stirred solution of sodium ethoxide, obtained from sodium (2.3g, 0.1 mol) and anhydrous EtOH (60 ml), a solution of ethyl benzoylacetate (9.6g, 0.05 mol) in the same solvent (5 ml) was slowly added. A solution of ethylcloro(hydroximino)acetate (7.55g, 0.05 mol) in anhydrous EtOH (10 ml) was added in a dropwise manner (over 1h period). The mixture was neutralized with 6N HCl and the alcoholic layer was evaporated. After dilution with cold water (150-200 mL), the suspension was extracted with ethyl ether and the aqueous layer was acidified with 6N HCl to afford the product which was recovered by filtration (45% yield).

δ(DMSO-d6): 1.25 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 10.80 (s, 1H).

PREPARATION 38

Methyl 5-amino-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

A mixture of the title compound of preparation 37 (200 mg, 0.76 mmol), hydrazine hydrate (165 mg, 3.3 mmol), PPA (12 g) and 12 mL anhydrous EtOH is stirred at 40° for 12 h. After dilution with water (40 ml) the crude precipitate was recovered by suction. Then it was suspended in 2mL of EtOH and ammonium formate (75 mg, 1.2 mmol) and 10% Pd/C (15 mg) were added. The mixture was refluxed for 1 h, Filtration and evaporation of the solvent yielded a product that was solved in anhydrous DMF (1.7 mL). Anhydrous potassium carbonate (50 mg, 0.5 mmol) and iodomethane (200 mg, 1.4 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 45 min. Cold water (20 ml) was then added and the title compound was collected by filtration (50% yield).

δ(CDCl3): 3.49 (s, 3H), 7.02 (s, 2H), 7.38 (s, 5H).

PREPARATION 39

Methyl 5-amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a mixture of the title compound of preparation 38 (122 mg, 0.5 mmol) and anhydrous potassium carbonate (140 mg, 1.4 mmol) in anhydrous DMF (1.4 mL) ethyl bromide (0.1

mL, 1.2 mmol) was added and it was refluxed under stirring for 1 h. The suspension was then diluted with cold water and the title product was collected by filtration (75% yield).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.38 (s, 5H).

PREPARATION 40

6-Ethyl-4-phenyl-3-styryl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

To a freshly prepared solution of sodium methoxide (108 mg, 1.96 mmol) in methanol (2 mL), a solution of 6-ethyl-3-methyl-4-phenyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one(500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al* ,J. Med. Chem. 1997, *40*, 1417-1421) in 2 mL of dry methanol was added and the mixture was stirred for a while. Then, benzaldehyde (0.40 mL, 3.92 mmol) was added dropwise and the final mixture was refluxed for 2 hours. The resulting suspension was let to cool down and the final product (514 mg, 76% yield) was collected by filtration.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.80.(d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (m, 6H).

PREPARATION 41

6-Ethyl-4-phenyl-3-(2-thiophen-3-yl-vinyl)-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained (75%) from 6-ethyl-3-methyl-4-phenyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al* ,J. Med. Chem. 1997, *40*, 1417-1421) and thiophene-3-carbaldehyde following the procedure described in Preparation 40.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.63 (m, 6H).

PREPARATION 42

6-Ethyl-4-phenyl-3-(2-pyridin-3-yl-vinyl)-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained (70%) from 6-ethyl-3-methyl-4-phenyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al* ,J. Med. Chem. 1997, *40*, 1417-1421) and pyridine-3-carbaldehyde following the procedure described in Preparation 40.

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.50-7.66 (m, 7H), 8.60 (s, 2H).

PREPARATION 43

4-Amino-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-phenylpropionyl)pyridazin-3(2H)-one

A mixture of the title compound of preparation 40 (514 mg, 1.50 mmol) and 10% palladium on charcoal (100 mg) in ethanol (100 ml) was shaken under hydrogen at room temperature and 2 bar overnight. The catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound (487 mg, 95% yield).

m.p. 115.1-116.1°C

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.45 (m, 5H).

PREPARATION 44

4-Amino-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-thien-3-ylpropanoyl)pyridazin-3(2H)-one Obtained (67%) from the title compound of Preparation 41 following the procedure described in Preparation 43.

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 7.08-7.58 (m, 7H).

PREPARATION 45

4-Amino-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-pyridin-3-yl-propanoyl)pyridazin-3(2H)-one Obtained (97%) from the title compound of Preparation 42 following the procedure described in Preparation 43.

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05-7.57 (m, 9H).

PREPARATION 46

6-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

To a stirred solution of 3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one (0.5 g, 2.2 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* 1969, 24, 885-889), triphenylphosphine (0.577 g, 2.2 mmol) and isopropanol (0.170 mL, 2.2 mmol) in 7 mL of dry THF, diethylazadicarboxilate (0.345 mL, 2.2 eq) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Then, solvent was removed and the crude product was purified by flash column cromathography (SiO_2, hexane-ethyl acetate) to yield the title product (374 mg, 63% yield).

δ($CDCl_3$): 1.42 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 7.55 (m, 5H).

PREPARATION 47

5-Acetyl-4-amino-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained (92%) from the title product of Preparation 46 following the procedure described in Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.40 (d, 6H), 1.78 (s, 3H), 5.32 (m, 1H), 7.45 (m, 5H).

PREPARATION 48

6-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-4-phenyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained as a solid (98%) from 3-methyl-4-phenylisoxazolo[3,4-*d*]pyridazin-7(6*H*)-one (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, *24*, 885-889) and 2-bromoethanol following the experimental procedure described in Preparation 17. The mixture was stirred at 50°C for 5h and the product was isolated by pouring the reaction mixture onto water and extracting with ethyl acetate.

δ(DMSO-d_6): 2.57 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 2H).

PREPARATION 49

5-Acetyl-4-amino-2-(2-hydroxyethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (99%) from the title compound of Preparation 48 following the procedure described in preparation 22.

δ(DMSO-d_6): 1.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.78 (bs, 2H).

PREPARATION 50

4-(3-Fluorophenyl)-6-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained as a solid (75%) from the title compound of Preparation 10 and 2-bromoethanol following the experimental procedure described in Preparation 17. The mixture was stirred at roo temperature overnight and the product was isolated by pouring the reaction mixture onto water and extracting with ethyl ether.

LRMS: m/Z 290 $(M+1)^+$

PREPARATION 51

5-Acetyl-4-amino-6-(3-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (86%) from the title compound of Preparation 50 following the procedure described in Preparation 22.

LRMS: m/Z 292 $(M+1)^+$

PREPARATION 52

4-(3-Chlorophenyl)-6-(cyclopropylmethyl)-3-methylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Obtained (67%) from 4-(3-chlorophenyl)-3-methyl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and cyclopropylmethyl bromide following the experimental procedure described in Preparation 17. The product was purified by column chromatography.

LRMS: m/z 316 $(M+1)^+$.

PREPARATION 53

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-(cyclopropylmethyl)-4-nitropyridazin-3(2H)-one

Obtained (21%) from the title product of Preparation 52 following the experimental procedure described in Preparation 31. The product was purified by column chromatography.

LRMS: m/z 348 $(M+1)^+$.

PREPARATION 54

6-(Cyclopropylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Obtained (37%) from the title compound from Preparation 10 and cyclopropylmethyl bromide following the experimental procedure described in Preparation 17. The product was purified by column chromatography.

$\delta(CDCl_3)$: 0.52 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (m, 1H).

PREPARATION 55

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(3-fluorophenyl)-4-nitropyridazin-3(2H)-one

Obtained (23%) from the title product of Preparation 54 following the experimental procedure described in Preparation 31.

$\delta(CDCl_3)$: 0.54 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.45 (m, 1H).

PREPARATION 56

4-(3-Fluorophenyl)-6-isopropyl-3-methylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Obtained (37%) from the title compound of Preparation 10 following the experimental procedure described in Preparation 46.

$\delta(CDCl_3)$: 1.38 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.41 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.52 (m, 1H).

PREPARATION 57

5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-nitropyridazin-3(2H)-one

Obtained (40%) from the title product of Preparation 56 following the experimental procedure described in Preparation 31.

δ($CDCl_3$): 1.44 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

PREPARATION 58

6-(Cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-methylisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-one

Obtained (46%) from the title compound from Preparation 9 and cyclopropylmethyl bromide following the experimental procedure described in Preparation 17. The product was purified by column chromatography.

δ($CDCl_3$): 0.54 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (dd, 2H).

PREPARATION 59

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(4-fluorophenyl)-4-nitropyridazin-3(2H)-one

Obtained (37%) from the title product of Preparation 58 following the experimental procedure described in Preparation 31.

δ($CDCl_3$): 0.46 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H).

PREPARATION 60

5-Methyl-4-(naphthalene-1-carbonyl)isoxazole-3-carboxylic acid ethyl ester

Obtained as a solid (90%) from 1-naphthalen-1-yl-butane-1,3-dione (Banchetti et al; *Gazz. Chim. Ital.*; 1940, *70*, 134-40) following the procedure of Preparation 2.

δ($CDCl_3$): 0.8 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.81 (q, 2H), 7.40-8.61 (m, 7H).

PREPARATION 61

3-Methyl-4-naphthalen-1-yl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained as a solid (50%) from the title compound of Preparation 60 following the procedure of Preparation 7.

δ($CDCl_3$): 1.99 (s, 3H); 7.43-8.10 (m, 7H), 9.82 (s, 1H).

PREPARATION 62

6-Ethyl-3-methyl-4-naphthalen-1-yl-6H-isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one

Obtained as a solid (90%) from the title compound of Preparation 61 following the procedure of Preparation 17.

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.43-7.76 (m, 5H), 7.96-8.07 (m, 2H).

PREPARATION 63

5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-(naphthalen-1-yl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (85%) from the title compound of Preparation 62 following the procedure of Preparation 23.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.44-8.00 (m, 7H).

PREPARATION 64

6-Ethyl-4-phenyl-1,6-dihydroisoxazolo[3,4-d]pyridazine-3,7-dione

To a stirred solution of PPA (354g) in 354 mL of ethanol at 0°C, ethylhydrazine oxalate (14.58 g, 97.09 mmol) and the title compound of Preparation 37 (5.9 g, 97.09 mmol) were added portionwise. The resulting mixture was stirred at 40°C overnight. Then it was let to cool down to room temperature and water was carefully added until a precipitate appeared. It was stirred for 1 h at 0°C and then the final product was collected by filtration and washed with ethanol (2.04 g, 35% yield).

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.90 (m, 2H).

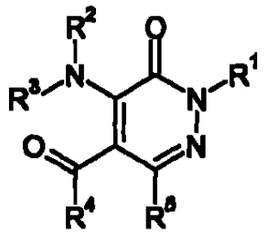
PREPARATION 65

6-Ethyl-1-(3-fluorophenyl)-4-phenyl-1,6-dihydroisoxazolo[3,4-d]pyridazine-3,7-dione

A mixture of the title compound of Preparation 64 (1.03 g, 4 mmol), 3-fluorophenylboronic acid (1.12 g, 8.0 mmol), anhydrous cupric acetate (1.09 g, 6.0 mmol), triethylamine (1.11 ml, 8.0 mmol) and activated molecular sieves (2.9 g, 4 Å) in dry dichloromethane (50 ml) was stirred under air exposure at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a SiO_2 pad and eluted with dichloromethane. The solvent was removed under reduced pressure to yield the title product (500 mg, 36% yield).

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.85 (m, 2H).

EXAMPLES



(I)

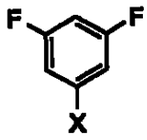
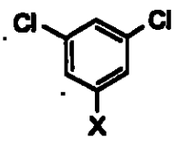
The following abreviations and their corresponding meanings have been used in the tables below:

Me	Methyl
MeO	Methoxy
Et	Ethyl
EtO	Ethoxy
iPr	isopropyl
iPrO	Isopropoxy
nPr	n-propyl
Bn	Benzyl
BnO	Benzyloxy
nBu	n-butyl
Pyr	Pyridyl
Ph	Phenyl
(3-Ac)Ph	3-acetylphenyl
(4-Ac)Ph	4-acetylphenyl
(2-Br)Ph	2-bromophenyl
(3-Br)Ph	3-bromophenyl
(4-Br)Ph	4-bromophenyl
(2-CF_3)Ph	2-trifluoromethylphenyl
(3-CF_3)Ph	3-trifluoromethylphenyl
(2-CF_3O)Ph	2-trifluoromethoxyphenyl
(4-CF_3O)Ph	4-trifluoromethoxyphenyl
(4-CH_3CONH)Ph	4-acetamidophenyl
(2-Cl)Ph	2-chlorophenyl
(3-Cl)Ph	3-chlorophenyl
(4-Cl)Ph	4-chlorophenyl

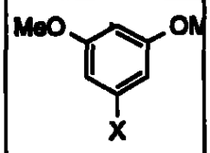
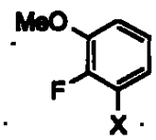
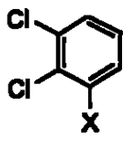
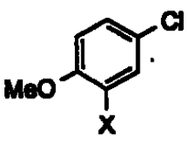
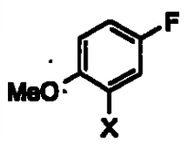
(2-CN)Ph	2-cyanophenyl
(3-CN)Ph	3-cyanophenyl
(4-CN)Ph	4-cyanophenyl
(2-$CONH_2$)Ph	2-carbamoylphenyl
(3-$CONH_2$)Ph	3-carbamoylphenyl
(4-$CONH_2$)Ph	4-carbamoylphenyl
(2-CO_2H)Ph	2-carboxyphenyl
(3-CO_2H)Ph	3-carboxyphenyl
(4-CO_2H)Ph	4-carboxyphenyl
(4-CO_2Me)Ph	4-methoxycarbonylphenyl
(4-CO_2Et)Ph	4-ethoxycarbonylphenyl
(3-EtO)Ph	3-ethoxyphenyl
(2-F)Ph	2-fluorophenyl
(3-F)Ph	3-fluorophenyl
(4-F)Ph	4-fluorophenyl
(4-H_2NCH_2)Ph	4-aminomethylphenyl
(2-$HOCH_2$)Ph	2-hydroxymethylphenyl
(3-$HOCH_2$)Ph	3-hydroxymethylphenyl
(4-$HOCH_2$)Ph	4-hydroxymethylphenyl
(2-Me)Ph	2-methylphenyl
(3-Me)Ph	3-methylphenyl
(4-Me)Ph	4-methylphenyl
(4-Me_2N)Ph	4-dimethylaminophenyl
(2-MeO)Ph	2-methoxyphenyl
(3-MeO)Ph	3-methoxyphenyl
(4-MeO)Ph	4-methoxyphenyl
(3-MeS)Ph	3-methylthiophenyl
(4-MeS)Ph	4-methylthiophenyl
(4-MeSO)Ph	4methylsulfinylphenyl
(2-NO_2)Ph	2-nitrophenyl
(3-NO_2)Ph	3-nitrophenyl
(4-NO_2)Ph	4-nitrophenyl
(3-OH)Ph	3-hydroxyphenyl
(4-Ph)Ph	4-phenylphenyl
(4-Pyr)CH_2	4-pyridylmethyl

(2-SO_2NH_2)Ph	2-sulfamoylphenyl
(4-SO_2NH_2)Ph	4-sulfamoylphenyl
(4-SO_2NH(nBu))Ph	4-(N-n-butyl)sulfamoylphenyl
(3-SH)Ph	3-mercaptophenyl
(4-tBu)Ph	4-tert-butylphenyl

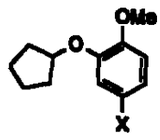
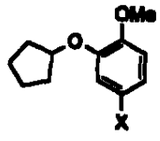
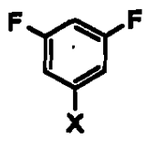
Table 2

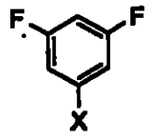
No.	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	Ph
2	Et	H		Me	Ph
3	Et	H		Me	Ph
4	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	Ph
5	Et	H	(4-Me)Ph	Me	Ph
6	Et	H	(2-Me)Ph	Me	Ph
7	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	Ph

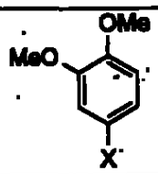
No.	R1	R2	R3	R4	R5
8	Et	H	1-Naphtyl	Me	Ph
9	Et	H	(4-MeS)Ph	Me	Ph
10	Et	H	(4-Ac)Ph	Me	Ph
11	Et	H	(4-Me_2N)Ph	Me	Ph
12	Et	H	2-Naphtyl	Me	Ph
13	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
14	Et	H	(2-CF_3O)Ph	Me	Ph
15	Et	H	(2-CF_3)Ph	Me	Ph

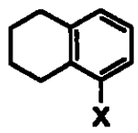
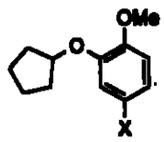
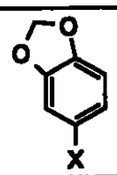
No.	R1	R2	R3	R4	R5
16	Et	H		Me	Ph
17	Et	H		Me	Ph
18	Et	H		Me	Ph
19	Et	H		Me	Ph
20	Et	H		Me	Ph
21	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeS)Ph
22	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
23	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(4-MeS)Ph

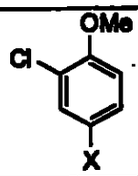
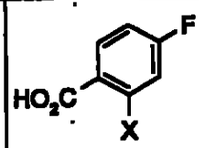
No.	R1	R2	R3	R4	R5
24	Et	H	1-Naphtyl	Me	(4-MeS)Ph
25	Et	H	(3-F)Ph	nPr	(4-MeS)Ph
26	Et	H	(3-F)Ph	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
27	Et	H	1-Naphtyl	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
28	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
29	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
30	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
31	Et	H	(2-Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph

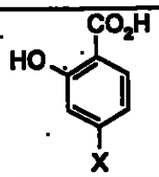
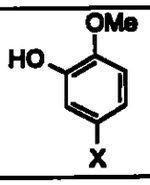
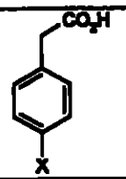
No.	R1	R2	R3	R4	R5
32	Et	H	1-Naphtyl	Me	(4-MeSO)Ph
33	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
34	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
35	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
36	Et	H	(3-F)Ph	Me	
37	Et	H	1-Naphtyl	Me	
38	Me	H	1-Naphtyl	Me	Ph
39	Me	H		Me	Ph

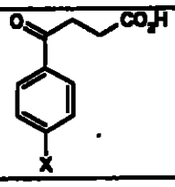
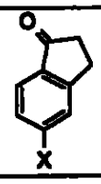
No.	R1	R2	R3	R4	R5
40	Me	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
41	Bn	H		Me	Ph
42	Bn	H	(3-F)Ph	Me	Ph
43	Bn	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
44	$C_3H_5CH_2$	H	1-Naphtyl	Me	Ph
45	$C_3H_5CH_2$	H	(3-F)Ph	Me	Ph
46	$C_3H_5CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
47	(4-Pyr)CH_2	H	1-Naphtyl	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
48	(4-Pyr)CH_2	H	(3-F)Ph	Me	Ph
49	Et	H	(3-Me)Ph	Me	Ph
50	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
51	Et	H	(2-CO_2H)Ph	Me	Ph
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
53	Et	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
54	Et	H		Me	Ph
55	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph

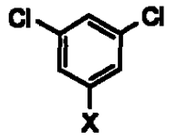
No.	R1	R2	R3	R4	R5
56	Et	H	(4-Ph)Ph	Me	Ph
57	Et	H		Me	Ph
58	Et	H		Me	Ph
59	Et	Me	Ph	Me	Ph
60	Et	H		Me	Ph
61	Et	H	(4-MeO)Ph	Me	Ph
62	Et	H	(4-Cl)Ph	Me	Ph
63	Et	H	(4-Br)Ph	Me	Ph

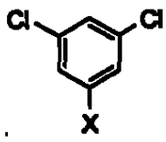
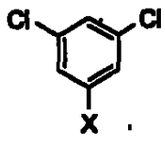
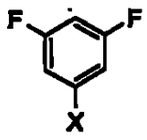
No.	R1	R2	R3	R4	R5
64	Et	H	(3-CF3)Ph	Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H	(3-OH)Ph	Me	Ph
67	Et	H	(3-CO_2H)Ph	Me	Ph
68	Et	H	(2-F)Ph	Me	Ph
69	Et	H	(4-CO2Et)Ph	Me	Ph
70	Et	H	(4-F)Ph	Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph

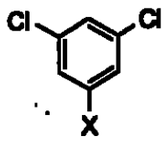
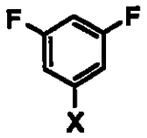
No.	R1	R2	R3	R4	R5
72	Et	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H	(4-$CONH_2$)Ph	Me	Ph
76	Et	H	(3-MeS)Ph	Me	Ph
77	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	Ph
78	Et	H	(3-Ac)Ph	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph

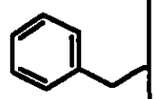
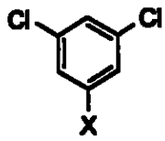
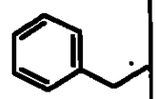
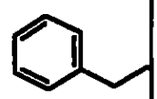
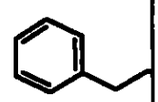
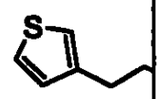
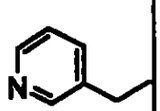
No.	R1	R2	R3	R4	R5
80	Et	H	(4-tBu)Ph	Me	Ph
81	Et	H	(4-SO_2NH_2)Ph	Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H	[4-SO_2NH(nBu)]Ph	Me	Ph
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H	(4-CH_3CONH)Ph	Me	Ph
86	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-Cl)Ph
87	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph

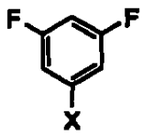
No.	R1	R2	R3	R4	R5
88	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
89	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
90	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-F)Ph
91	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-F)Ph
92	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
94	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
95	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-NO_2)Ph

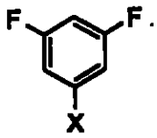
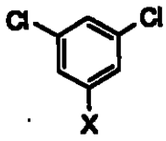
No.	R1	R2	R3	R4	R5
96	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
97	Et	H	1-Naphtyl	Me	(3-NO_2)Ph
98	Et	H	(3-Cl)Ph	nPr	Ph
99	NPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
100	NBu	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
101	NBu	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
102	Et	(3-F)Ph		Me	Ph
103	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
104	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	Ph
105	Et	(4-MeS)Ph	(4-MeS)Ph	Me	Ph
106	Et	(4-Ac)Ph	(4-Ac)Ph	Me	Ph
107	Et			Me	Ph
108	Et	(4-CO_2Me)Ph	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
109	$C_3H_5CH_2$	H		Me	Ph
110	Me	H	(3-F)Ph	Me	Ph
111	Me	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
112	Ph	H		Me	Ph
113	Ph	H	(3-F)Ph	Me	Ph
114	Ph	H	1-Naphtyl	Me	Ph
115	Ph	H		Me	Ph
116	Ph	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
117	Et	H	(3-Cl)Ph	Ph	Ph
118	Et	H	(3-Cl)Ph	H	Ph
119	Et	H	(3-Cl)Ph	MeO	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
120	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
121	Et	H			Ph
122	Et	H	(3-CN)Ph		Ph
123	Et	H	(4-CO2H)Ph		Ph
124	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
125	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
126	Bn	H	1-Naphthyl	Me	Ph
127	Bn	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
128	(4-Pyr)CH2	H		Me	Ph
129	(4-Pyr)CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
130	Ph	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph
131	C3H5CH2	H	(2-F)Ph	Me	Ph
132	C3H5CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
133	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
134	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
135	C3H5CH2	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
136	IPr	H	1-Naphthyl	Me	Ph
137	IPr	H		Me	Ph
138	IPr	H	(3-F)Ph	Me	Ph
139	IPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
140	IPr	H		Me	Ph
141	IPr	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph
142	IPr	H	(2-F)Ph	Me	Ph
143	IPr	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
144	IPr	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
145	IPr	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
146	HOCH2CH2	H	(2-F)Ph	Me	Ph
147	HOCH2CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
148	HOCH2CH2	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
149	HOCH2CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
150	HOCH2CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
151	HOCH2CH2	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph

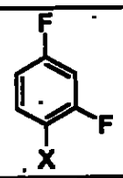
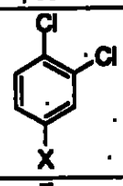
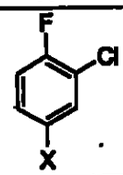
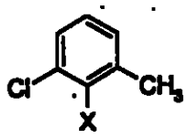
No.	R1	R2	R3	R4	R5
152	HOCH2CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
153	HOCH2CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
154	HOCH2CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
155	HOCH2CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
156	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
157	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
158	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
159	C3H5CH2	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph

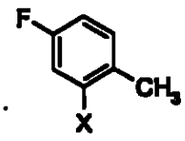
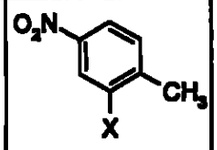
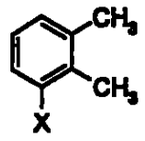
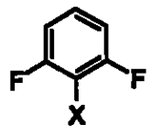
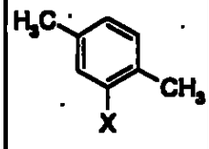
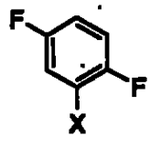
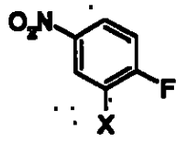
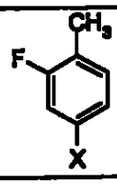
No.	R1	R2	R3	R4	R5
152	HOCH2CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
153	HOCH2CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
154	HOCH2CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
155	HOCH2CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
156	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
157	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
158	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
159	C3H5CH2	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph

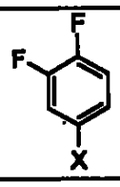
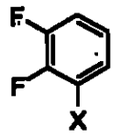
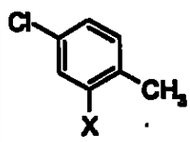
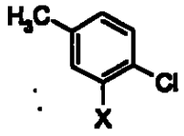
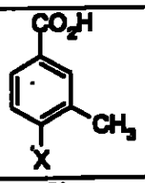
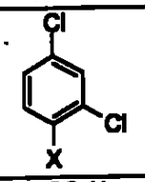
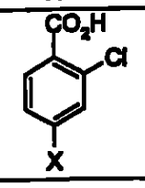
No.	R1	R2	R3	R4	R5
160	C3H5CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
161	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
162	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
163	iPr	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
164	iPr	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
165	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
166	iPr	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
167	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph

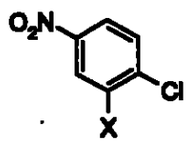
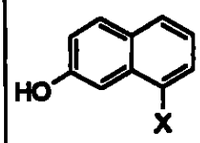
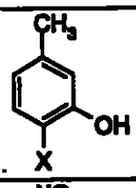
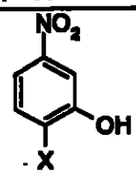
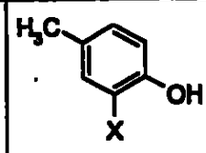
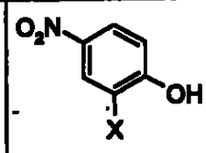
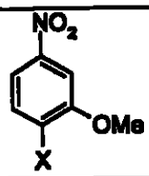
No.	R1	R2	R3	R4	R5
168	IPr	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
169	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
170	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(4-F)Ph
171	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
172	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
173	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
174	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
175	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph

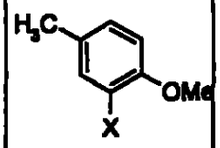
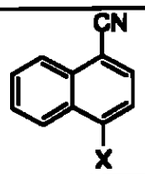
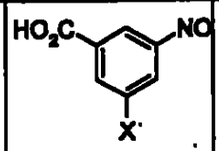
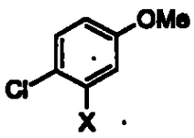
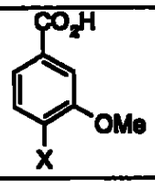
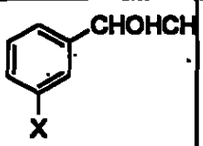
No.	R1	R2	R3	R4	R5
176	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
177	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
178	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
179	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
180	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
181	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(4-F)Ph
182	Et	H	(4-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
183	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(4-F)Ph

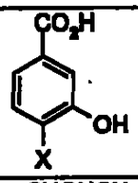
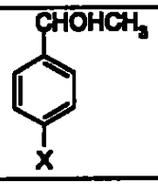
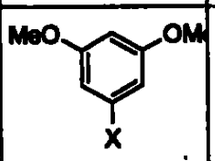
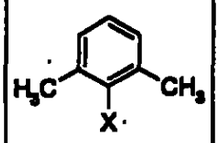
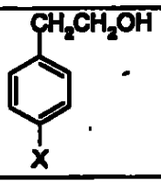
No.	R1	R2	R3	R4	R5
184	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
185	Et	H	(2-F)Ph	Me	(4-F)Ph
186	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
187	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	1-Naphthyl
188	Et	H		Me	Ph
189	Et	H		Me	Ph
190	Et	H		Me	Ph
191	Et	H		Me	Ph

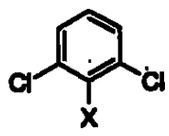
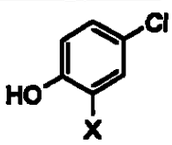
No.	R1	R2	R3	R4	R5
192	Et	H		Me	Ph
193	Et	H		Me	Ph
194	Et	H		Me	Ph
195	Et	H		Me	Ph
196	Et	H		Me	Ph
197	Et	H		Me	Ph
198	Et	H		Me	Ph
199	Et	H		Me	Ph

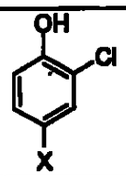
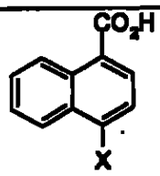
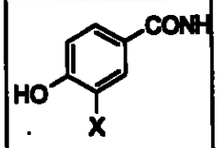
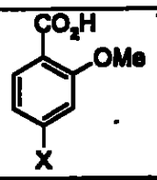
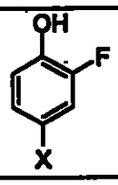
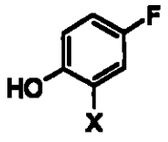
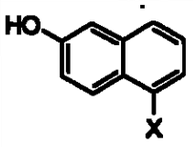
No.	R1	R2	R3	R4	R5
200	Et	H		Me	Ph
201	Et	H	(2-Br)Ph	Me	Ph
202	Et	H		Me	Ph
203	Et	H		Me	Ph
204	Et	H		Me	Ph
205	Et	H		Me	Ph
206	Et	H		Me	Ph
207	Et	H		Me	Ph

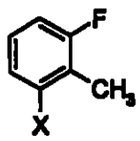
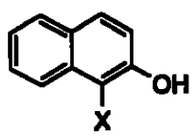
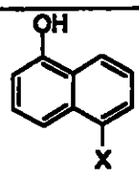
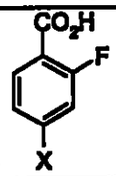
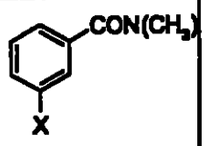
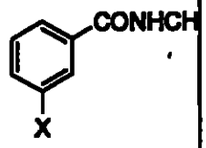
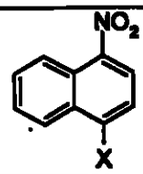
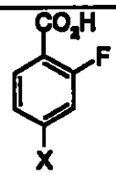
No.	R1	R2	R3	R4	R5
208	Et	H		Me	Ph
209	Et	H		Me	Ph
210	Et	H		Me	Ph
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H	(4-CF3O)Ph	Me	Ph

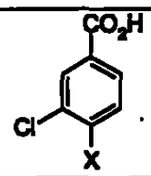
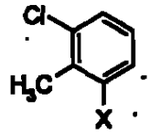
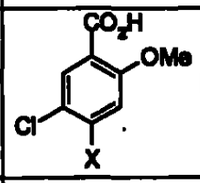
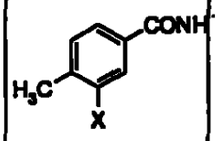
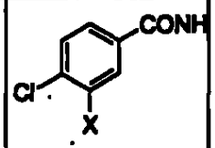
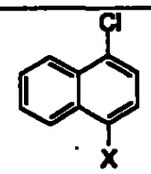
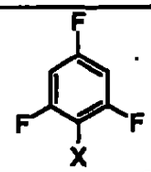
No.	R1	R2	R3	R4	R5
216	Et	H	(3-EtO)Ph	Me	Ph
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph
219	Et	H		Me	Ph
220	Et	H	(3-SH)Ph	Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph

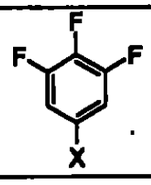
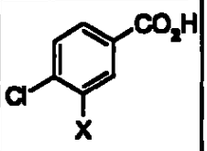
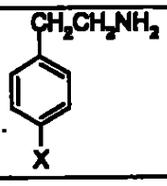
No.	R1	R2	R3	R4	R5
224	Et	H	(3-HOCH2)Ph	Me	Ph
225	Et	H		Me	Ph
226	Et	H		Me	Ph
227	Et	H		Me	Ph
228	Et	H		Me	Ph
229	Et	H		Me	Ph
230	Et	H	(4-NO2)Ph	Me	Ph
231	Et	H	(4-CN)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
232	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	Ph
233	Et	H	(2-HOCH2)Ph	Me	Ph
234	Et	H	(2-CONH2)Ph	Me	Ph
235	Et	H	(2-SO2NH2)Ph	Me	Ph
236	Et	H	(2-CN)Ph	Me	Ph
237	Et	H		Me	Ph
238	Et	H	(2-NO2)Ph	Me	Ph
239	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
240	Et	H		Me	Ph
241	Et	H	(4-SO2NH2)Ph	Me	Ph
242	Et	H		Me	Ph
243	Et	H		Me	Ph
244	Et	H		Me	Ph
245	Et	H		Me	Ph
246	Et	H		Me	Ph
247	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
248	Et	H		Me	Ph
249	Et	H		Me	Ph
250	Et	H		Me	Ph
251	Et	H		Me	Ph
252	Et	H		Me	Ph
253	Et	H		Me	Ph
254	Et	H		Me	Ph
255	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
256	Et	H		Me	Ph
257	Et	H		Me	Ph
258	Et	H	(4-CO2Me)Ph	Me	Ph
259	Et	H		Me	Ph
260	Et	H		Me	Ph
261	Et	H		Me	Ph
262	Et	H		Me	Ph
263	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
264	Et	H		Me	Ph
265	Et	H		Me	Ph
266	Et	H	(4-H2NCH2)Ph	Me	Ph
267	Et	H		Me	Ph
268	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
269	Et	H	(3-F)Ph	OH	Ph
270	Et	H	(3-Cl)Ph	OH	Ph
271	Et	H	(3-F)Ph	MeO	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
272	Et	H	(3-Cl)Ph	IPrO	Ph
273	Et	H	(3-Cl)Ph	EtO	Ph
274	Et	H	(3-Cl)Ph	BnO	Ph

The symbol X in the structures shows only the binding point. It does not represent any atom.

EXAMPLE 1

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

A mixture of the title compound of Preparation 22 (250 mg, 0.97 mmol), 3-fluorophenylboronic acid (272 mg, 1.94 mmol), anhydrous cupric acetate (265 mg, 1.46 mmol), triethylamine (0.27 ml, 1.94 mmol) and activated molecular sieves (720 mg, 4 Å) in dry dichloromethane (12 ml) was stirred under air exposure at room temperature for 24 h. The reaction was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column cromathography (SiO_2, dichloromethane-ethyl acetate) to yield the title product (216 mg, 63% yield).

m.p. 176.5-178.2°C.

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.74 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 8.24 (s, 1H).

EXAMPLE 2

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained as a solid (54%) from the title compound of Preparation 22 and 3,5-difluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 243.4-244.6°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.59 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 8.26 (s, 1H).

EXAMPLE 3

5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one.

Obtained as a solid (55%) from the title compound of Preparation 22 and 3,5-dichlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 254.4-254.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.38 (m, 5H), 9.14 (s, 1H).

EXAMPLE 4

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained as a solid (40%) from the title compound of Preparation 22 and 3-nitrophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 241.8-243.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.45 (m, 7H), 7.84 (s,1H), 8.02 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

EXAMPLE 5

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained as a solid (50%) from the title compound of Preparation 22 and 4-methylphenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 347 $(M+1)^+$.

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

EXAMPLE 6

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*) -one

Obtained as a solid (54%) from the title compound of Preparation 22 and 2-methylphenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 189.8- 190.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

EXAMPLE 7

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained as a solid (30%) from the title compound of Preparation 22 and 2-methoxyphenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 205.4- 206.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 8.47 (s, 1H).

EXAMPLE 8

5-Acetyl-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (51%) from the title compound of Preparation 22 and 1-naphthylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 196.8 - 197.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.23 (s, 3H), 1.52 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.58 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

EXAMPLES 9-20

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(methylthio)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(4-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[[4-(dimethylamino)phenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(2-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-([3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-([2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(5-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 22 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 3.

Table 3

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
9	380	9.3
10	376	8.4
11	377	8.7
12	384	9.6
13	368	9.3
14	418	9.8
15	402	9.7
16	394	8.9
17	382	8.8
18	403	9.8
19	398	9.5
20	382	9.0

EXAMPLE 21

Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoate

Obtained as a solid (20%) from the title compound of preparation 23 and 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid following the procedure of Example 1.

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

Retention Time: 9.4 min.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.99 (d, 2H), 8.38 (s, 1H).

EXAMPLES 22-24

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

4-({5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 23 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 4.

Table 4

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
22	398	9.5
23	424	8.7
24	430	10.0

EXAMPLE 25

5-Butyryl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 24 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.2 min

EXAMPLE 26

2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 25 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 454 $(M+1)^+$

Retention Time: 11.1 min

EXAMPLE 27

2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(naphth-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 25 and 1-naphtylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 486 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.8 min

EXAMPLE 28

Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoate

Obtained as a solid (20%) from the title compound of Preparation 26 and 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 454 (M+1)+.

Retention Time: 7.2 min.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.35 (s, 1H).

EXAMPLES 29-35

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-nitrophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(2-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 26 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 5.

Table 5

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
29	414	7.2
30	430	7.8
31	410	7.5
32	446	8.1
33	441	7.2
34	426	7.2
35	426	7.3

EXAMPLE 36

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 27 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 466 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.3 min

EXAMPLE 37

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 27 and 1-naphtylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 498 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.8 min

EXAMPLES 38-40

5-Acetyl-2-methyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

The title compounds were synthesized from 5-acetyl-4-amino-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173-9) and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 6.

Table 6

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
38	370	9.1
39	356	8.8
40	354	9.0

EXAMPLES 41-43

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 28 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 7.

Table 7

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
41	432	10.0
42	414	9.8
43	429	10.2

EXAMPLES 44-46

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 29 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 8.

Table 8

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
44	410	10.1
45	378	9.5
46	394	9.9

EXAMPLE 47

5-Acetyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 30 and 1-naphtylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 447 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.6 min

EXAMPLE 48

5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 30 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 415 $(M+1)^+$

Retention Time: 7.8 min

EXAMPLE 49

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one.

To a stirred solution of 57 mg (0.20 mmol) of 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) (57 mg, 0.20 mmol) in ethanol (2 ml), *m*-toluidine (64 mg, 0.60 mmol) was added portionwise. The resulting

mixture was stirred at room temperature for 30 min and the final product was collected by filtration and washed with ethanol and diethylether to yield the title compound (24 mg, 35% yield).

LRMS: m/Z 348 (M+1)+.

Retention Time: 9.9 min.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.17 (d,1H), 7.48 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

EXAMPLE 50

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-aminobenzoic acid following the procedure of Example 49. The product was recrystallized from ethanol/dichloromethane (76% yield).

m.p. 273.0- 273.4°C.

δ (DMSO-d6): 1.32 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H).

EXAMPLE 51

2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

Obtained (25%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2-aminobenzoic acid following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$.

δ(CDCl3): 1.42 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.42 (m, 6H), 8.02 (d, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H).

EXAMPLE 52

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (64 %) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 189.0-190.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 9.05 (s, 1H).

EXAMPLE 53

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (65 %) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-bromoaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 191.3-192.1°C

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 9.06 (s, 1H).

EXAMPLE 54

5-Acetyl-4-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (76 %) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3,4-dimethoxyaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.78 (m, 6H), 4.25 (q, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.98 (s, 1H).

EXAMPLE 55

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (20%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and (4-aminophenyl)methanol following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.62 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.10 (bs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.38 (m, 7H), 8.22 (s, 1H).

EXAMPLE 56

5-Acetyl-4-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (22%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 1,1'-biphenyl-4-amine following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 410 $(M+1)^+$

δ(CDCl3): 1.42 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.38 (m, 9H), 7.56 (m, 3H), 8.22 (s, 1H).

EXAMPLE 57

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (23%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-amine following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (t, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.78 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.78 (s, 1H).

EXAMPLE 58

5-acetyl-4-[[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (23%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyaniline (World Patent Application WO9325517) following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 448 $(M+1)^+$

$\delta(CDCl_3)$: 1.45 (m, 10H), 1.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.66 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.82 (s, 1H).

EXAMPLE 59

5-Acetyl-2-ethyl-4-[*N*-methyl-*N*-phenylamino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained (28%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and *N*-methylaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 6H).

EXAMPLES 60-85

5-Acetyl-4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(4-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(4-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-4-ylamino)-benzoic acid ethyl ester

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

2-[(5-acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-fluorobenzoic acid

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-hydroxybenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzamide

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[3-(methylthio)phenyl]amino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetic acid

5-Acetyl-4-[4-(*tert*-butylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzenesulphonamide

4-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}-4-oxobutanoic acid

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-*N*-butylbenzenesulphonamide

5-acetyl-2-ethyl-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

***N*-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetamide**

The title compounds were synthesized from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and the corresponding

aniline following the procedure of Example 49. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 9.

Table 9

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
60	378	8.6
61	364	8.7
62	368	9.3
63	413	9.5
64	402	9.6
65	398	9.2
66	350	8.0
67	378	8.0
68	352	8.9
69	406	9.3
70	352	8.8
71	396	9.1
72	359	8.5
73	394	8.3
74	380	7.9
75	377	7.3
76	380	9.4
77	364	8.9
78	376	8.5
79	392	8.0
80	390	10.4
81	413	7.5
82	434	8.0
83	469	9.2
84	388	8.3
85	391	7.6

EXAMPLE 86

4-[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-ylamino]benzoic acid

Obtained (35%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-chlorophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-aminobenzoic acid following the procedure of Example 49.

m.p. 207.0-207.9

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.48 (s, 1H).

EXAMPLE 87

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-chlorophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 403 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.0 min

EXAMPLE 88

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-chlorophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-fluoroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.6 min

EXAMPLE 89

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (71 %) from the title compound of Preparation 31 and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 190.9-191.4

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).

EXAMPLE 90

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (85 %) from the title compound of Preparation 32 and 3-bromoaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 169.0-170.7

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.01-7.38 (m, 8H), 8.22 (s, 1H).

EXAMPLE 91

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained (84 %) from the title compound of Preparation 32 and 3-fluoroaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 173.5-174.6

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

EXAMPLE 92

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 32 and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.5 min

EXAMPLE 93

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

Obtained (83 %) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Del Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

m.p. 173.0-174.2°C

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (m, 2H).

EXAMPLES 94-97

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

4-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzoic acid

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and the corresponding aniline following the procedure of Example 49. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 10.

Table 10

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
94	397	9.0
95	423	8.1
96	458	9.5
97	429	9.6

EXAMPLE 98

5-Butyryl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from the title compound of Preparation 33 and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.2 min

EXAMPLE 99

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenyl-2-propylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from 5-acetyl-4-nitro-6-phenyl-2-propylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, 1996, *14*, 53-57) and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 382 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.8 min

EXAMPLE 100

5-Acetyl-2-butyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

Obtained from 5-acetyl-2-butyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, 1996, *14*, 53-57) and 3-chloroaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.3 min

EXAMPLE 101

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-butyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained from 5-acetyl-2-butyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, **1996**, *14*, 53-57) and 3-bromoaniline following the procedure of Example 49.

LRMS: m/Z 441 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.4 min

EXAMPLE 102

5-Acetyl-4-[*N*-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

A mixture of the title compound of Example 3 (50 mg, 0.12 mmol), 3-fluorophenylboronic acid (33 mg, 0.24 mmol), anhydrous cupric acetate (182 mg, 0.18 mmol), triethylamine (0.034 ml, 0.24 mmol) and activated 4A molecular sieves (110 mg) in dry dichloromethane (2 ml) was stirred under the air at room temperature for 3 days. The reaction was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2-AcOEt) to yield the title compound (216 mg, 99% yield) as a solid.

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (m, 6H), 4.30 (q, 2H), 6.76 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 5H).

EXAMPLES 103-107

5-Acetyl-4-[bis(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[bis(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[bis(3-methylsulphanylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[bis(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[bis-(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-2*H*-pyridazin-3-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 22 and an excess of the corresponding arylboronic acid following the experimental procedure described in example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 11.

Table 11

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
103	446	10.0
104	479	10.7
105	502	10.6
106	494	9.0
107	549	22

EXAMPLE 108

methyl 4-{*N*-(5-acetyl-2-ethyl-6-(4-methylsulphinylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)-*N*-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}benzoate

Obtained from the title compound of Preparation 26 and 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid following the procedure of Example 102.

LRMS: m/Z 588 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.4 min

EXAMPLE 109

5-Acetyl-2-cyclopropylmethyl-4-(3,5-difluoro-phenylamino)-6-phenyl-2H-pyridazin-3-one

The title compound was synthesized from the title compound of Preparation 29 and 3,5-difluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.8 min

EXAMPLE 110

5-Acetyl-4-(3-fluoro-phenylamino)-2-methyl-6-phenyl-2H-pyridazin-3-one

The title compound was synthesized from 5-acetyl-4-amino-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) and the corresponding 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 338 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.5 min

EXAMPLE 111

4-(5-Acetyl-2-methyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-4-ylamino)-benzoic acid

A mixture of 5-acetyl-4-amino-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) (100 mg, 0.41 mmol), (4-methoxycarbonylphenyl)boronic acid (148 mg, 0.82 mmol), anhydrous cupric acetate (112 mg, 0.61 mmol), triethylamine (0.11 ml, 0.82 mmol) and activated molecular sieves (520 mg, 4 Å) in dry dichloromethane (4 ml) was stirred under air exposure at room temperature for 48 h. The reaction was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column cromathography (SiO_2, dichloromethane-ethyl acetate). The product thus obtained was suspended in a 2:3 THF/MeOH mixture (7 ml), LiOH (50 mg, 1.2 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. Then the solvent was removed and the crude product was suspended in water and the solution was acidified with HCl 2N. Then it was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine and dried on Na_2SO_4. The solvent was removed to yield a product that was purified by preparative HPLC/MS to isolate the title compound.

LRMS: m/Z 364 $(M+1)^+$

Retention Time: 7.5 min

EXAMPLE 112

5-Acetyl-4-(3,5-dichloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (21%) from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) and 3,5-dichlorophenylboronic acid following the procedure of example 1.

LRMS: m/Z 452 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.89 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.27 (bs, 1H).

EXAMPLE 113

5-Acetyl-4-(3-fluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (57%) from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of example 1.

LRMS: m/Z 401 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.80 (s, 3H), 6.91 (m, 3H), 7.32 (q, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.53 (t, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

EXAMPLE 114

5-Acetyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-2,6-diphenyl-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (20%) from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) and 1-naftalenboronic acid following the procedure of example 1.

LRMS: m/Z 433 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.23 (s, 2H), 7.26-7.56 (m, 11H), 7.73 (dd, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 9.25 (s, 1H).

EXAMPLE 115

5-Acetyl-4-(3,5-difluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (26%) from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) and 3,5-difluorophenylboronic acid following the procedure of example 1.

LRMS: m/Z 419 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.91 (s, 3H), 6.82 (m, 3H), 7.47 (m, 6H), 7.53 (t, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.28 (s, 1H).

EXAMPLE 116

5-Acetyl-4-(3-chloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-2H-pyridazin-3-one

Obtained as a solid (61%) from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of example 1.

LRMS: m/Z 417 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.78 (s, 2H), 7.12 (t, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.54 (t, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

EXAMPLE 117

4-(3-Chloro-phenylamino)-2-ethyl-6-phenyl-5-(1-phenyl-methanoyl)pyridazin-2H-one

The title compound was synthesized from the title compound of Preparation 35 and 3,5-difluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: *m/Z* 396 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.8 min

EXAMPLE 118

5-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carbaldehyde

The title compound was synthesized from the title compound of Preparation 38 and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.9 min

EXAMPLE 119

Methyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compound was synthesized from the title compound of Preparation 39 and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 384 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.6 min

EXAMPLE 120

4-[(3-Chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-phenylpropanoyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (21%) from the title compound of Preparation 43 and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.00-7.45 (m, 12H), 8.03 (s, 1H).

EXAMPLE 121

4-[(3,5-Dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-phenylpropanoyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (36%) from the title compound of Preparation 43 and 3,5-dichlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 2.37 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 3H), 8.07 (s, 1H).

EXAMPLE 122

3-{[2-Ethyl-3-oxo-6-phenyl-5-(3-phenylpropanoyl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

Obtained as a solid (56%) from the title compound of Preparation 43 and 3-cyanophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 2.36 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 8H), 8.33 (s, 1H).

EXAMPLE 123

4-{[2-Ethyl-3-oxo-6-phenyl-5-(3-phenylpropanoyl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzoic acid

Obtained as a solid from the title compound of Preparation 43 following the experimental procedure of Example 111.

LRMS: m/Z 468 $(M+1)^+$

Retention Time: 9.5 min

EXAMPLE 124

4-[(3-Chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-thien-3-ylpropanoyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (33%) from the title compound of Preparation 44 and 3-chlorophenylboronic acid following the experimental procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 464 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.7 min

EXAMPLE 125

4-[(3-Chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-5-(3-pyridin-3-ylpropanoyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (30%) from the title compound of Preparation 45 and 3-chlorophenylboronic acid following the experimental procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 459 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.1 min

EXAMPLE 126

5-Acetyl-2-benzyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from the title compound of Preparation 28 and 1-naphthylboronic acid following the experimental procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 446 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.4 min

EXAMPLE 127

4-[(5-Acetyl-2-benzyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

Obtained as a solid from the title compound of Preparation 28 following the experimental procedure of Example 111.

LRMS: m/Z 440 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.1 min

EXAMPLE 128-129

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenyl-2-(pyridin-4-ylmethyl) pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenyl-2-(pyridin-4-ylmethyl) pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 30 and the corresponding boronic acid following the experimental procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 12.

Table 12

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
128	433	8.3
129	431	8.5

EXAMPLE 130

4-[(5-Acetyl-3-oxo-2,6-diphenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-4-amino-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) following the experimental procedure of Example 111.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.7 min

EXAMPLE 131-133

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 29 and the corresponding boronic acid following the experimental procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 13.

Table 13

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
131	378	9.5
132	394	9.9
133	390	8.6

EXAMPLE 134

3-{[5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

Obtained as a solid (40%) from the title compound of Preparation 29 and 3-cyanophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 212.9- 214.0°C.

δ(DMSO-d_6): 0.42-0.53 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.34-7.46 (m, 9H), 9.17 (m, 1H).

EXAMPLE 135

4-{[5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzoic acid

Obtained as a solid (29%) from the title compound of Preparation 29 following the procedure of Example 111.

m.p. 250.7- 251.6°C.

δ(DMSO-d_6): 0.43-0.53 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 12.8 (bs, 1H).

EXAMPLE 136

5-Acetyl-2-isopropyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (23%) from the title compound of Preparation 47 and 1-naphthaleneboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 246.3- 246.9°C.

δ($CDCl_3$): 1.31 (s, 3H), 1.47 (d, 6H), 5.42 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

EXAMPLE 137

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (54%) from the title compound of Preparation 47 and 3,5-difluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 200.9- 201.6°C.

δ($CDCl_3$): 1.43 (d, 6H), 1.82 (s, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.56 (m, 3H), 7.42 (m, 5H), 8.20 (s, 1H).

EXAMPLE 138

5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (41%) from the title compound of Preparation 47 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 173.1- 173.5°C.

δ($CDCl_3$): 1.43 (d, 6H), 1.76 (s, 3H), 5.34 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.17 (s, 1H).

EXAMPLE 139

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (80%) from the title compound of Preparation 47 and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 191.7- 192.2°C.

δ($CDCl_3$): 1.43 (d, 6H), 1.75 (s, 3H), 5.34 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.17 (s, 1H).

EXAMPLE 140

5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (79%) from the title compound of Preparation 47 and 3,5-dichlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 201.1- 202.3°C.

δ($CDCl_3$): 1.43 (d, 6H), 1.79 (s, 3H), 5.35 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

EXAMPLE 141

4-[(5-Acetyl-2-isopropyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

Obtained as a solid (23%) from the title compound of Preparation 47 following the procedure of Example 111.

m.p. 266.6- 267.5°C.

δ(DMSO-d_3): 1.34 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 9.17 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

EXAMPLE 142-145

5-Acetyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

3-[(5-Acetyl-2-isopropyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

5-Acetyl-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-2-isopropyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 47 and the corresponding boronic acid following the experimental procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 14.

Table 14

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
142	366	9.6
143	382	10.0

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
144	373	9.2
145	378	8.6

EXAMPLE 146-150

5-Acetyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]-2-(2-hydroxyethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-(2-hydroxyethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

3-{[5-Acetyl-2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-2-(2-hydroxyethyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(2-hydroxyethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 49 and the corresponding boronic acid following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 15.

Table 15

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
146	368	7.8
147	384	8.3
148	375	7.5
149	380	6.5
150	384	8.5

EXAMPLE 151-155

5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]-2-(2-hydroxyethyl)pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)pyridazin-3(2H)-one

3-{[5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 51 and the corresponding boronic acid following the experimental procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 16.

Table 16

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
151	386	8.1
152	402	8.5
153	393	7.8
154	398	6.8
155	402	8.7

EXAMPLE 158-160

3-{[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-(cyclopropylmethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-(cyclopropylmethyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

3-{[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-(cyclopropylmethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 53 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 17.

Table 17

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
156	437	9.0
157	424	9.3
158	419	9.8
159	412	10.2
160	429	10.6

EXAMPLE 161-162

3-{[5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(3-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(3-fluorophenyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 55 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 18.

Table 18

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
161	421	8.4
162	408	8.8

EXAMPLE 163-168

3-{[5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-2-isopropylpyridazin-3(2H)-one

3-{[5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-6-(3-fluorophenyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]-2-isopropylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-2-isopropylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-2-isopropylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 57 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 19.

Table 19

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
163	409	8.4
164	396	8.8
165	391	9.3
166	383	9.7
167	400	10.1
168	400	10.1

EXAMPLE 169-170

3-{[5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

3-{[5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-6-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 59 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 20.

Table 20

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
169	403	9.4
170	421	8.4

EXAMPLE 171-175

3-[[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

3-[[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-(3-chlorophenyl)pyridazin-3(2H)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 21.

Table 21

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
171	411	8.3
172	398	8.6
173	393	9.3
174	386	9.6
175	403	10.1

EXAMPLE 176

5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

Obtained (50 %) from the title compound of Preparation 32 and 4-aminophenylmethanol following the procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight and the final product was purified by flash column chromatography (SiO_2, hexane-ethyl acetate)

m.p. 161.0-162.1

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 1.73 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.33 (m, 3H), 8.20 (s, 1H).

EXAMPLE 177-180

3-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

3-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 32 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 22:

Table 22

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
177	395	7.7
178	377	8.8
179	370	9.1
180	386	9.5

EXAMPLE 181

5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one

Obtained (43 %) from the title compound of Preparation 31 and 4-aminophenylmethanol following the procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight and the final product was purified by flash column chromatography (SiO_2, hexane-ethyl acetate)

m.p. 154.3-156.0

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.33 (m, 4H), 8.16 (s, 1H).

EXAMPLE 182

4-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

Obtained (80 %) from the title compound of Preparation 31 and 4-aminobenzonitrile following the procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight.

m.p. 207.3-208.4

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

EXAMPLE 183-186

3-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzamide

3-{[5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzonitrile

5-Acetyl-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)-4-[(2-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 31 and the corresponding aniline following the experimental procedure of Example 49. The mixture was stirred at room temperature overnight. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 23.

Table 23

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
183	395	7.6
184	377	8.7
185	370	9.0
186	386	9.4

EXAMPLE 187

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(1-naphthyl)pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (83%) from the title compound of Preparation 63 and 3-chlorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

LRMS: m/Z 418 $(M+1)^+$

Retention Time: 10.0 min

EXAMPLES 188-227

5-Acetyl-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2-chloro-6-methylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methyl-5-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2,6-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2,5-dimethylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluoro-5-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3,4-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2,3-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2-chloro-5-methylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-3-methylbenzoic acid
5-Acetyl-4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-chlorobenzoic acid
5-Acetyl-4-[(2-chloro-5-nitrophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(7-hydroxy-1-naphthyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-hydroxy-4-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-hydroxy-4-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-hydroxy-5-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)- one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methoxy-4-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}pyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-ethoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methoxy-5-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-1-naphthonitrile

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-5-nitrobenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-mercaptophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chloro-5-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-3-methoxybenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[3-(1-hydroxyethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)- one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[3-(hydroxymethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-3-hydroxybenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(1-hydroxyethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-dimethoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

The title compounds were synthesized from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and the corresponding aniline following the procedure of Example 49. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 24.

Table 24

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
188	370	9.1
189	403	9.9
190	386	9.5
191	382	9.7
192	368	9.4
193	393	9.3
194	362	9.6
195	370	9.0
196	362	9.7
197	370	9.1
198	397	9.2
199	386	9.4
200	370	9.1
201	413	9.5
202	370	9.2
203	382	9.9
204	382	9.8
205	392	8.4

206	403	10.0
207	412	8.4
208	413	9.6
209	400	8.9
210	364	8.7
211	395	8.7
212	364	8.7
213	395	8.6
214	409	9.3
215	418	9.8
216	378	9.4
217	378	9.4
218	409	9.4
219	423	8.8
220	366	8.5
221	398	9.5
222	408	8.4
223	378	8.2
224	364	7.8
225	394	7.8
226	378	8.2
227	394	9.1

EXAMPLE 228

5-Acetyl-4-[(2,6-dimethylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2,6-dimethylaniline following the procedure of Example 49 (5h at room temperature, 58% yield).

m.p. 187.8-188.9°C.

δ($CDCl_3$): 1.36 (s, 3H), 1.46 (t, 3H), 2.23 (s, 6H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.68 (s, 1H).

EXAMPLE 229

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2-(4-aminophenyl)ethanol following the procedure of Example 49 (3.5 h at room temperature, flash column chromatography purification, 71% yield).

m.p. 145.8-146.6°C.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 8.18 (s, 1H).

EXAMPLE 230

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-nitrophenylamine following the procedure of Example 49 (69 h at room temperature, 73% yield).

m.p. 209.8-210.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 8.08 (d, 2H), 9.46 (s, 1H).

EXAMPLE 231

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-aminobenzonitrile following the procedure of Example 49 (20 h at room temperature, 80% yield).

m.p. 204.1-204.5°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.58 (d, 2H), 8.61 (s, 1H).

EXAMPLE 232

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-aminobenzamide following the procedure of Example 49 (1 h at room temperature, 90% yield).

m.p. 215.8-216.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

EXAMPLE 233

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[2-(hydroxymethyl)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and (2-aminophenyl)methanol following the procedure of Example 49 (1.5 h at room temperature, 48% yield).

m.p. 152.8-153.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.52 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 8.70 (s, 1H).

EXAMPLE 234

2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2-aminobenzamide following the procedure of Example 49 (2 h at room temperature, 61% yield).

m.p. 185.5-186.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

EXAMPLE 235

2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzene sulfonamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2-aminobenzenesulfonamide following the procedure of Example 49 (96 h at room temperature, flash column chromatography purification, 35% yield).

m.p. 120.0-122.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.70 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

EXAMPLE 236

2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2-aminobenzonitrile following the procedure of Example 49 (6 days at room temperature, 16% yield).

m.p. 169.7-170.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.69 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

EXAMPLE 237

5-Acetyl-4-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 2,6-dichlorophenylamine following the procedure of Example 49 (6 days at 60°C, 12% yield).

m.p. 233.6-234.4°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 9.03 (s, 1H).

EXAMPLE 238

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 2-nitrophenylamine following the procedure of Example 49 (4 days at 50°C, flash column chromatography purification, 50% yield).

m.p. 151.2-153.0°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.46 (s, 1H).

EXAMPLE 239

5-Acetyl-4-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 2-amino-4-chlorophenol following the procedure of Example 49 (2h at room temperature, 91% yield).

m.p. 239.4-240.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.31 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

EXAMPLE 240

5-Acetyl-4-[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 4-amino-2-chlorophenol following the procedure of Example 49 (2h at room temperature, 80% yield).

m.p. 207.1-207.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.31 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 8.76 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

EXAMPLE 241

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzenesulfonamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-aminobenzenesulfonamide following the procedure of Example 49 (3 h at room temperature, 87% yield).

m.p. 192.0-194.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.74 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 9.14 (s, 1H).

EXAMPLE 242

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-1-naphthoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-aminonaphthalene-1-carboxylic ac id following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 54% yield).

m.p. 258.1-260.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.93 (d,1H), 9.19 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H).

EXAMPLE 243

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-methoxybenzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-amino-4-methoxybenzamide following the procedure of Example 49 (1 h at room temperature, 66% yield).

m.p. 248.1-247.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.1-7.5 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.52 (s, 1H).

EXAMPLE 244

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-methoxybenzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 4-amino-2-methoxybenzoic acid following the procedure of Example 49 (30 h at room temperature, 83% yield).

m.p. 210.9-211.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.28 (bs, 1H).

EXAMPLE 245

5-acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 4-amino-2-fluorophenol following the procedure of Example 49 (1 h at room temperature, 83% yield).

m.p. 241.8-242.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.32 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.71 (t, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

EXAMPLE 246

5-acetyl-2-ethyl-4-[(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 2-amino-4-fluorophenol following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 88% yield).

m.p. 190.1-190.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.19 (t, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.0-7.4 (m, 5H), 8.36 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

EXAMPLE 247

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(6-hydroxy-1-naphthyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 5-amino-2-naphthol following the procedure of Example 49 (1.5 h at room temperature, 76% yield).

m.p. 235.5-236.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.21 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.54 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

EXAMPLE 248

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-fluoro-2-methylaniline following the procedure of Example 49 (1 h at room temperature, 68% yield).

m.p. 189.3-190.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.35 (t, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 5H), 8.74 (s, 1H).

EXAMPLE 249

5-acetyl-2-ethyl-4-[(2-hydroxy-1-naphthyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 1-amino-2-naphthol following the procedure of Example 49 (4 h at room temperature, 52% yield).

m.p. 231.2-235.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.15 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.2-7,5 (m, 7H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

EXAMPLE 250

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(5-hydroxy-1-naphthyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 5-amino-1-naphthol following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 24% yield).

m.p. 234.8-235.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.18 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 8.0 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

EXAMPLE 251

4-[(5-acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-3-fluorobenzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-amino-3-fluorobenzenecarboxylic acid following the procedure of Example 49 (6 days at room temperature, 78% yield).

m.p. 238.1-240.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 13.14 (bs, 1H).

EXAMPLE 252

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-*N*,*N*-dimethylbenzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and and 3-amino-*N*,*N*-dimethyl-benzamide following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 80% yield).

m.p. 190.1-190.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 6H), 9.05 (s, 1H).

EXAMPLE 253

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-*N*-methylbenzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 3-aminobenzoylmethylamide following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 74% yield).

m.p. 195.1-195.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.74 (d, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.2-7.6 (m, 8H), 8.35 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

EXAMPLE 254

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-nitro-1-naphthyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 1-amino-4-nitronaphthalene following the procedure of Example 49 (2 h microwave oven, 11% yield).

m.p. 185.2-185.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.37 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

EXAMPLE 255

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-fluorobenzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 4-amino-2-fluorobenzoic acid following the procedure of Example 49 (20 h at room temperature, 72% yield).

m.p. 235.7-236.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.96 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.71 (t, 1H), 9.27 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

EXAMPLE 256

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-3-chlorobenzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 4-amino-3-chlorobenzoic acid following the procedure of Example 49 (15 days at room temperature, 35% yield).

m.p. 197.5-198.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.19 (t, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.69 (s, 1H).

EXAMPLE 257

5-Acetyl-4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3-chloro-2-methylaniline following the procedure of Example 49 (1.5 h at room temperature, 93% yield).

m.p. 219.7-220.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.35 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 6H), 8.81 (s, 1H).

EXAMPLE 258

Methyl 4-[(5-acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoate

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and methyl 4-aminobenzoate following the procedure of Example 49 (24 h at room temperature, 61% yield).

m.p. 177.8-179.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.07 (dd, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.80 (dd, 2H), 9.24 (s, 1H).

EXAMPLE 259

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-5-chloro-2-methoxybenzoic acid

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoic acid following the procedure of Example 49 (8 days at 50°, 30% yield).

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.6-12.8 (bs, 1H).

EXAMPLE 260

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-methylbenzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 3-amino-4-methylbenzamide following the procedure of Example 49 (2 h at room temperature, 78% yield).

m.p. 236.1-237.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

EXAMPLE 261

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-chlorobenzamide

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 3-amino-4-chlorobenzamide following the procedure of Example 49 (48 h at room temperature, 27% yield).

m.p. 219.2-220.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

EXAMPLE 262

5-Acetyl-4-[(4-chloro-1-naphthyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) and 1-amino-4-chloronaphthalene following the procedure of Example 49 (4 h at room temperature, 80% yield).

m.p. 191.0-192.3°C.

δ(DMSO-d6): 1.29 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

EXAMPLE 263 LAS37729

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[(2,4,6-trifluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 2,4,6-trifluoroaniline following the procedure of Example 49 (19 h at 50°, 33% yield).

m.p. 200.2-201.0°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 8.71 (s, 1H).

EXAMPLE 264

5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[(3,4,5-trifluorophenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and 3,4,5-trifluoroaniline following the procedure of Example 49 (16 h at 50°, 56% yield).

m.p. 203.0-203.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.00 (dd, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.09 (s, 1H).

EXAMPLE 265

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-chlorobenzoic acid

To a stirred solution of 80 mg (0.28 mmol) of 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) in ethanol (2 ml), 3-amino-4-chlorobenzoic acid (95 mg, 0.55 mmol) was added portionwise The resulting mixture was irradiated in microwave oven for three hours at 120°C. The final product was collected by filtration and washed with diethylether to yield the title compound (50 mg, 44 % yield).

m.p. 254.6-255.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.59 (d,1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 13.21 (bs, 1H).

EXAMPLE 266

5-Acetyl-4-[[4-(aminomethyl)phenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

To a stirred solution of 100 mg (0.348 mmol) of 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) in ethanol (6 ml), (4-aminobenzyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Gallo-Rodriguez, C et al *J. Med. Chem.* 1994, 37(5), 636-46) (116 mg, 0.52 mmol) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The precipitate thus formed was collected by filtration

and washed with diethylether. Then it was solved in dichloromethane (1mL) and trifluoroacetic acid (0.23 mL, 3.03 mmol) was added dropwise. The final mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Some more dichloromethane was added and this solution was washed with saturated K2CO3 solution until pH 6. The organic layer was dried and solvent removed to yield 70 mg (54% yield) of the title compound.

m.p. 138.9-139.3°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.99 (bs, 2H), 3.87 (bs, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

EXAMPLE 267

5-Acetyl-4-[[4-(2-aminoethyl)phenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (84%) from 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one (Dal. Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) and [2-(4-aminophenyl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Dannhardt, G. Et al *Archiv der Pharmazie* , 2000, 333(8), 267-74) following the procedure of Example 266.

m.p. 71.8-72.5°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.91 (bs, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.36 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

EXAMPLE 268

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2H)-one

Obtained as a solid (17%) from the title compound of Preparation 23 and 3-fluorophenylboronic acid following the procedure of Example 1.

m.p. 168.7-169.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.87 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 9.06 (s, 1H).

EXAMPLE 269

1-Ethyl-5-[(3-fluorophenyl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

To a stirred solution of the title compound of preparation 65 (0.5 g, 1.43 mmol) in 35 mL of ethanol, ammonium formate (270 mh, 4.27 mmol) and 10% palladium on charcoal (55 mg) were added and the mixture was refluxed for 1 h. The catalyst was filtered off through

a Celite pad and solvent was removed under educed pressure to yield the title compound (0.42 g, 84% yield).

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.21-7.58 (m, 6H), 8.02 (s, 1H).

EXAMPLE 270

5-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

A mixture of the title compound of Preparation 64 (1.57 g, 6.1 mmol), 3-chlorophenylboronic acid (1.24 g, 7.9 mmol), anhydrous cupric acetate (1.66 g, 9.15 mmol), triethylamine (1.20 ml, 8.5 mmol) and activated molecular sieves (5 g, 4 Å) in dry dichloromethane (75 ml) was stirred under air exposure at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a SiO_2 pad and eluted with dichloromethane. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by column chromatography (SiO2, hexane-ethylacetate). 380mg of the final product (19% yield) were obtained.

LRMS: m/Z 370 $(M+1)^+$

Retention Time: 8.3 min

EXAMPLE 271

Methyl 1-ethyl-5-[(3-fluorophenyl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a stirred solution of the title compound of example 270 (140 mg, 0.40 mmol) in 6 mL of dry DMF, anhydrous potassium carbonate (157 mg, 0.40 mmol) was added and the mixture was stirred for a while. Finally, methyl iodide (157 mg, 1.11 mmol) was added and the final mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then some water was added until a solid appeared. It was collected by filtration and washed with cold water to yield the title compound (120 mg, 83% yield).

m.p. 187.4-188.3°C.

δ(DMSO-d_6): 1.34 (t, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.34 (m, 6H), 9.25 (s, 1H).

EXAMPLE 272-274

Isopropyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Ethyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Example 270 and the corresponding alkylating agent following the experimental procedure of Example 271. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 25.

Table 25

EXAMPLE	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Retention Time (min)
272	412	10.4
272	398	10.1

EXAMPLE 274

Benzyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained (20%) from the title product of Example 270 and benzyl bromide following the experimental procedure of Example 271.

m.p. 181.8-182.4°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (t, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15-7.36 (m, 11H), 7.92 (s, 1H).

The following examples illustrate pharmaceutical compositions according to the present invention and procedure for their preparation.

COMPOSITION EXAMPLE 1

Preparation of tablets

Formulation:

Compound of the present invention	5.0 mg
Lactose	113.6 mg
Microcrystalline cellulose	28.4 mg
Light silicic anhydride	1.5 mg
Magnesium stearate	1.5 mg

Using a mixer machine, 15 g of the compound of the present invention are mixed with 340.8 g of lactose and 85.2 g of microcrystalline cellulose. The mixture is subjected to compression moulding using a roller compactor to give a flake-like compressed material. The flake-like compressed material is pulverised using a hammer mill, and the pulverised material is screened through a 20 mesh screen. A 4.5 g portion of light silicic anhydride and 4.5 g of magnesium stearate are added to the screened material and mixed. The mixed product is subjected to a tablet making machine equipped with a die/punch system of 7.5 mm in diameter, thereby obtaining 3,000 tablets each having 150 mg in weight.

COMPOSITION EXAMPLE 2

Preparation of coated tablets

Formulation:

Compound of the present invention	5.0 mg
Lactose	95.2 mg
Corn starch	40.8 mg
Polyvinylpyrrolidone K25	7.5 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
Hydroxypropylcellulose	2.3 mg
Polyethylene glycol 6000	0.4 mg
Titanium dioxide	1.1 mg
Purified talc	0.7 mg

Using a fluidised bed granulating machine, 15 g of the compound of the present invention are mixed with 285.6 g of lactose and 122.4 g of corn starch. Separately, 22.5 g of polyvinylpyrrolidone is dissolved in 127.5 g of water to prepare a binding solution. Using a fluidised bed granulating machine, the binding solution is sprayed on the above mixture to give granulates. A 4.5 g portion of magnesium stearate is added to the obtained granulates and mixed. The obtained mixture is subjected to a tablet making machine equipped with a die/punch biconcave system of 6.5 mm in diameter, thereby obtaining 3,000 tablets, each having 150 mg in weight.

Separately, a coating solution is prepared by suspending 6.9 g of hydroxypropylmethylcellulose 2910, 1.2 g of polyethylene glycol 6000, 3.3 g of titanium dioxide and 2.1 g of purified talc in 72.6 g of water. Using a High Coated, the 3,000 tablets prepared above are coated with the coating solution to give film-coated tablets, each having 154.5 mg in weight.

COMPOSITION EXAMPLE 3

Preparation of capsules

Formulation:

Compound of the present invention	5.0 mg
Lactose monohydrate	200 mg
Colloidal silicon dioxide	2 mg
Corn starch	20 mg
Magnesium stearate	4 mg

25 g of active compound, 1 Kg of lactose monohydrate, 10 g of colloidal silicon dioxide, 100 g of corn starch and 20 g of magnesium stearate are mixed. The mixture is sieved through a 60 mesh sieve, and then filled into 5,000 gelatine capsules.

COMPOSITION EXAMPLE 4

Preparation of a cream

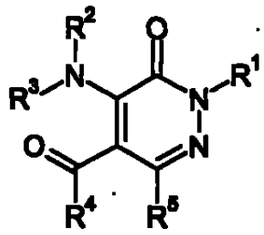
Formulation:

Compound of the present invention	1 %
Cetyl alcohol	3 %
Stearyl alcohol	4 %
Gliceryl monostearate	4 %
Sorbitan monostearate	0.8 %
Sorbitan monostearate POE	0.8 %
Liquid vaseline	5 %
Methylparaben	0.18 %
Propylparaben	0.02 %
Glycerine	15 %
Purified water csp.	100 %

An oil-in-water emulsion cream is prepared with the ingredients listed above, using conventional methods.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

R^1 represents:

- a hydrogen atom
- a group selected from acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl or dialkylcarbamoyl;
- an alkyl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- or a group of formula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

wherein n is an integer from 0 to 4 and R^6 represents:

- a cycloalkyl group;
- an aryl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylenedioxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, cyano, trifluoromethyl, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;
- or a 3- to 7-membered ring comprising from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring is optionally substituted by one or more substituents

selected from halogen atoms and alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylenedioxy, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, cyano or trifluoromethyl groups;

R^2 represents a substituent selected from R^1 and an alkyl group, which is substitued by a hydroxycarbonyl or an alkoxycarbonyl group.

R^3 and R^5 each independently represent a monocyclic or bicyclic aryl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- alkyl and alkylene groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and phenyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- and phenyl, hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulphamido, aminosuphonyl, mono- or di-alkylaminosulphonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

R^4 represents:

- a hydrogen atom;
- a hydroxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino group;
- an alkyl group which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl and mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
- or a group of formula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

wherein n and R^6 are as defined above.

with the proviso that when R^2 is H and R^3 and R^5 are unsubstituted phenyl, R^1 is not methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is a hydrogen atom; a straight or branched C_1-C_4 alkyl group, which is optionally substituted by halogen atoms and/or 1 or 2 substituents selected from hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino and dialkylamino groups; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is an integer from 0 to 4 and R^6 is an optionally substituted phenyl, cycloalkyl or 5- to 6-membered heterocyclic ring comprising at least one nitrogen atom.

3. A compound according to claim 2 wherein R^1 is an unsubstituted straight or branched C_1-C_4 alkyl group, or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0 or 1 and R^6 is cyclopropyl, phenyl or pyridyl.

4. A compound according to claim 1 wherein R^2 is a hydrogen atom or a group selected from alkoxycarbonyl; carbamoyl; a straight C_1-C_4 alkyl group, which is optionally substituted by a hydroxy group; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0 and R^6 is a phenyl ring, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkyl, acyl, alkoxy, alkylthio and alkoxycarbonyl.

5. A compound according to claim 4 wherein R^2 is a hydrogen atom, an unsubstituted straight C_1-C_4 alkyl group or a phenyl ring, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkyl, acyl, alkoxy, alkylthio and alkoxycarbonyl.

6. A compound according to claim 1 wherein R^3 is a phenyl or naphthyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, hydroxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, cyano, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, acylamino, aminosulphonyl, carbamoyl, trifluoromethoxy, alkylenedioxy, alkyl and alkylene, wherein said alkyl and alkylene groups are optionally substituted by halogen atoms or by a group selected from hydroxy, oxo, phenyl, amino and hydroxycarbonyl.

7. A compound according to claim 1 wherein R^4 is a substituent selected from hydrogen; hydroxy; alkoxy; amino; monoalkylamino; dialkylamino; a straight or branched C_1-C_6 alkyl

group, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino groups; or a group of formula $-(CH_2)_n-R^6$, wherein n is 0, 1 or 2 and R^6 is a phenyl group.

8. A compound according to claim 7 wherein R^4 is a substituent selected from hydrogen, methoxy, unsubstituted straight or branched C_1-C_6 alkyl and phenyl.

9. A compound according to claim 1 wherein R^5 is a phenyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, hydroxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl, nitro, cyano, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, monalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido and an optionally substituted straight or branched C_1-C_6 alkyl group.

10. A compound according to claim 9 wherein R^6 is a phenyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl and nitro.

11. A compound according to claim 1 which is one of:

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one .
5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one.
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-nitrophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(methylthio)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(4-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[[4-(dimethylamino)phenyl]amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-(2-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one .
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-([2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(5-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoate
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
4-({5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoic acid
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Butyryl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylthio)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
2-Ethyl-5-(2-ethylbutanoyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-4-(naphth-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
Methyl 4-({5-acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyrida-zin-4-yl}amino)benzoate
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-nitrophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(2-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]-4-[(3-methoxyphenyl)amino]pyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-methyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-benzyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenyl-2-pyridin-4-ylmethylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid
2-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyridazin-3(2*H*)-one
5-acetyl-4-[[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]amino}-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[*N*-methyl-*N*-phenylamino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(4-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(4-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-6-phenyl-4-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
4-(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-4-ylamino)-benzoic acid ethyl ester
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(4-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
2-[(5-acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-4-fluorobenzoic acid
3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-2-hydroxybenzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzamide

5-Acetyl-2-ethyl-4-[[3-(methylthio)phenyl]amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetic acid

5-Acetyl-4-[4-(*tert*-butylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzenesulphonamide

4-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}-4-oxobutanoic acid

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]-*N*-butylbenzenesulphonamide

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

N-{4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]phenyl}acetamide

4-[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-ylamino]benzoic acid

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

4-[[5-Acetyl-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino]benzoic acid

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2H)-one

5-Butyryl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenyl-2-propylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-butyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-bromophenyl)amino]-2-butyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[*N*-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[bis(3-fluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-2-ethyl-4-[bis(3-methylsulphanylphenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis(3-acetylphenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one
5-Acetyl-4-[bis-(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenyl-2*H*-pyridazin-3-one
methyl 4-{*N*-(5-acetyl-2-ethyl-6-(4-methylsulphinylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyri-dazin-4-yl)-*N*-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}benzoate
5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-[(5-Acetyl-2-methyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid
5-Acetyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-(1-naphthylamino)-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2,6-diphenylpyridazin-3(2H)-one
5-Benzoyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-methylpyridazin-3(2H)-one
5-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carbaldehyde
Methyl 5-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(2-hydroxyethyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-2-cyclobutyl-4-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)(2-hydroxyethyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
N-(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)-N-(3-chlorophenyl)urea
4-[(3-Chlorophenyl)amino]-5-[(dimethylamino)acetyl]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one
4-{[2-Ethyl-5-(methoxyacetyl)-6-phenyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]amino}benzoic acid
5-[(3-Cyanophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxamide
5-[(3-Cyanophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
3-{4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzoic acid
3-{4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile

N-(3-{4-Acetyl-5-[(3,5-difluorophenyl)amino]-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}phenyl)urea

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

12. A compound according to claim 11 which is one of:

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(1-naphthylamino)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

5-Acetyl-4-[(2-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-({5-Acetyl-2-ethyl-6-[4-(methylthio)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl}amino)benzoic acid

5-Acetyl-2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)amino]-6-[4-(methylsulphinyl)phenyl]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-6-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-(cyclopropylmethyl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

4-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzoic acid

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one

3-[(5-Acetyl-2-ethyl-3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino]benzonitrile

4-[5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-ylamino]benzoic acid

5-Acetyl-6-(3-chlorophenyl)-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]pyridazin-3(2*H*)-one

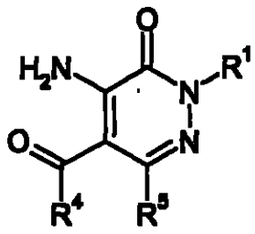
5-Acetyl-2-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-(3-fluorophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-ethyl-4-(naphthalen-1-ylamino)-6-(3-nitrophenyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-Acetyl-2-(cyclopropylmethyl)-4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-6-phenylpyridazin-3(2H)-one

13. A process for producing a compound of formula (I), as defined in any one of the preceding claims, and wherein R^2 is *H*, which process comprises reacting the corresponding 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivative (II)



(II)

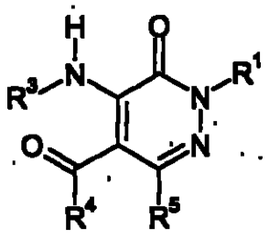
wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined in any one of claims 1 to 3 and 7 to 10 and the corresponding boronic acid (IIIa)

R^3-B(OH)$_2$

(IIIa)

wherein R^3 is as defined in claims 1 and 6.

14. A process for producing a compound of formula (I), as defined in any one of claims 1 to 12, and wherein R^2 is aryl or substituted aryl, which process comprises reacting the corresponding 4-aminopyridazin-3(2*H*)-one derivative (IV):



(IV)

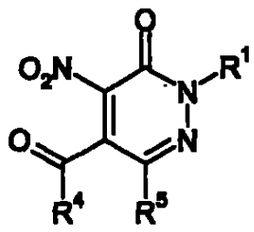
wherein R^1, R^3, R^4 and R^5 are as defined in any one of claims 1 to 3 and 6 to 10 and the corresponding boronic acid (IIIb)

R^2-B(OH)$_2$

(IIIb)

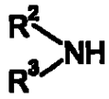
wherein R^2 is an aryl or subetituted aryl group.

15. A process for producing a compound of formula (I), as defined in any one of claims 1 to 12, which process comprises reacting the corresponding 4-nitropyridazin-3(2*H*)-one derivative (V):



(V)

wherein R^1, R^4 and R^5 are as defined in any one of claims 1 to 3 and 7 to 10 and the corresponding amine (VI)



(VI)

wherein R^2 and R^3 are as defined in any one of claims 1 and 4 to 6.

16. A compound according to any one of claims 1 to 12 for the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 12 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

18. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4.

19. Use according to claim 18 wherein the pathological condition is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

20. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 12.

5

21. A method according to claim 20 wherein the pathological condition is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D237/22 C07D401/06 C07D405/12 A61K31/501 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAL PIAZ, VITTORIO ET AL: "5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)pyridazinones and related 4-amino compounds: synthesis and pharmacological evaluation" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (1991), 80(4), 341-8, XP002221780 compound 4g	1
A	WO 01 94319 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT (NL); BYK NEDERLAND BV (N) 13 December 2001 (2001-12-13) abstract	1,16-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2003	02/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

151

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05056

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20,21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/05056

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194319 A	13-12-2001	AU 6233201 A	17-12-2001
		BR 0111440 A	03-06-2003
		CA 2411351 A1	13-12-2001
		CZ 20023997 A3	14-05-2003
		WO 0194319 A1	13-12-2001
		EP 1296956 A1	02-04-2003
		NO 20025811 A	04-02-2003

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2*H*)-ONA

Esta invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2*H*)-ona, a procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son de utilidad en el tratamiento, prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4.

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

La familia de isoenzimas PDE4 presenta una alta afinidad por el AMP cíclico pero tiene una débil afinidad por el GMP cíclico. Se ha asociado un aumento en los niveles de AMP cíclico causado por la inhibición de PDE4 con la supresión de la activación celular en una amplia gama de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina Factor de Necrosis Tumoral α (TNFα) por citoquinas. La biología de la PDE4 se describe en varias revisiones recientes, por ejemplo, M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, *69*, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* 2000 *47*, 127-162; o M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, *63*, 1-38.

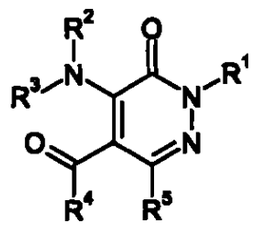
A la vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y para otros estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4. Véanse, por ejemplo, los documentos, US 5449686; US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US

154

5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, *8*, 1301-1325.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora que una nueva serie de derivados de piridazin-3(2*H*)-ona son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

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



(I)

en la que

R^1 representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado de acilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, monoalquilcarbamoílo o dialquilcarbamoílo;
- un grupo alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1,2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoílo o mono- o di-alquilcarbamoílo;
- o un grupo de fórmula

$-(CH_2)_n-R^6$

en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y R^6 representa:

- un grupo cicloalquilo;
- un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamoílo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R^2 representa un sustituyente seleccionado de R^1 y un grupo alquilo, que está sustituido con un grupo hidroxicarbonilo o alcoxicarbonilo.

cada uno de R^3 y R^5 representa, independientemente, un grupo arilo monocíclico o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquileno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo o mono- o di-alquilcarbamoílo;
- y grupos fenilo, hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamoílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R^4 representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxi, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino;

- un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoilo;
- o un grupo de fórmula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

en la que n y R^6 son como se han definido antes.

con la condición de que, cuando R^2 es H y R^3 y R^5 son fenilo no sustituido, R^1 no es metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 341-348 y *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1894-1900 se han descrito ciertos derivados de piridazin-3(2*H*)-ona de estructura similar, que no entran dentro del alcance de la presente invención.

Otros objetos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora por inhibición de la PDE4 comprendiendo dichos métodos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, y es, de forma típica, un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que dicho grupo alquilo esté representado por un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo o 1-etilbutilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo o resto alquileno es un resto alquilo divalente que tiene típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileno C_1-C_6 incluyen los grupos metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. Cuando está presente un grupo alquileno o alquilenodioxi como sustituyente en otro grupo, se considerará como un único sustituyente, en lugar de un grupo formado por dos sustituyentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, las cadenas alquilo presentes en los grupos alcoxi, alquiltio, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, alquilenodioxi, alquilsulfinilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfamido, N'-alquilureido y N',N'-dialquilureido son, de forma típica, cadenas alquilo lineales o ramificadas que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo o resto acilo tiene típicamente de 2 a 7 átomos de carbono. Así, es típicamente un grupo de fórmula -COR en la que R es un grupo de cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, es un grupo de fórmula -COR en la que R es un grupo alquilo C_1-C_6.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo o resto cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Con preferencia, es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando un grupo o resto cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo cicloalquiloxi es típicamente un gupo cicloaquilo unido a un átomo de oxígeno.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo o resto arilo es un grupo o resto arilo C_6-C_{10}, que puede ser monocíclico o bicíclico, tal como fenilo o naftilo. Cuando un grupo o resto arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo ariloxi es típicamente un gupo arilo unido a un átomo de oxígeno.

Tal y como se usa en la presente memoria, un anillo de 3 a 7 miembros comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre es típicamente un grupo o resto heteroarilo o heterocíclilo.

158

Un grupo o resto heteroarilo es típicamente un anillo aromático de 3 a 7 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Los ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo y pirazolilo. Se prefieren los grupos oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, tienilo, pirazinilo y pirimidinilo. Cuando un grupo o resto heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

Un grupo heterociclilo es típicamente un anillo carbocíclico C_3-C_7 saturado o no saturado no aromático en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los grupos heterociclilo saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen los grupos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 3-aza-tetrahidrofuranolilo, imidazolidinilo y pirrolidinilo. Cuando un grupo heterociclilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

Tal y como se usa en la presente memoria, un átomo de halógeno es típicamente un átomo de cloro, flúor o bromo.

Tal y como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos pueden estar sustituidos o no con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, estando los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos sustituidos reemplazados por átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

Tal y como se usa en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente

160
159

aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico o nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquil-aminas, aralquil-aminas y aminas heterocíclicas.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno y/o 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino y dialquilamino; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es un número entero de 0 a 4 y R^6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno, preferiblemente un anillo de piridina. Más preferiblemente, R^1 es un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado no sustituido, o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0 ó 1 y R^6 es ciclopropilo, fenilo o piridilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alcoxicarbonilo; carbamoílo; un grupo alquilo C_1-C_4 lineal, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0 y R^6 es un anillo de fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, acilo, alcoxi, alquiltio y alcoxicarbonilo. Más preferiblemente, R^2 es un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal no sustituido o un anillo de fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, acilo, alcoxi, alquiltio y alcoxicarbonilo.

También se prefieren los compuestos en los que R^3 es un grupo fenilo o naftilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aciiamino, aminosulfonilo, carbamoílo, trifluorometoxi, alquilenodioxi, alquilo y alquileno, estando dichos grupos alquilo y alquileno opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con un grupo seleccionado de hidroxi, oxo, fenilo, amino e hidroxicarbonilo.

160

En las realizaciones preferidas de la invención, R^4 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; hidroxi; alcoxi; amino; monoalquilamino; dialquilamino; un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con grupos hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0, 1 ó 2 y R^6 es un grupo fenilo. Lo más preferible, R^4 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, metoxi, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado no sustituido y fenilo.

En otra realizaciones preferidas, R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, monalquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido y un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo y nitro.

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(3-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(metiltio)fenil]amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(4-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-{[4-(dimetilamino)fenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(2-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[2-(trifluorometil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2,5-dimetoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoro-3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

161

5-Acetil-4-[(5-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-({5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoico

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Butiril-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(naft-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(2-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-metil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1-naftilamino)-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-{[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[*N*-metil-*N*-fenilamino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Éster etílico del ácido 4-(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-fluorobenzoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-hidroxibenzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

5-Acetil-2-etil-4-{[3-(metiltio)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido {4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acético

5-Acetil-4-[4-(*terc*-butilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida

Ácido 4-[4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil]-4-oxobutanoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N*-butilbencenosulfonamida

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

163

N-[4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil]acetamida

Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[[5-acetil-2-etil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Butiril-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenil-2-propilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-butil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-butil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[*N*-(3,5-diclorofenil)-*N*-(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[bis(3-metilsulfanilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis-(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona

4-{*N*-(5-Acetil-2-etil-6-(4-metilsulfinilfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-*N*-[4-(metoxicarbonil)fenil]amino}benzoato de metilo

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-metil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro piridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1-naftilamino)-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Benzoil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-metilpiridazin-3(2*H*)-ona

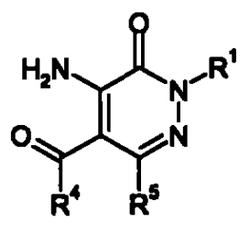
5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilato de metilo
5-Acetil-2-ciclobutil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)(2-hidroxietil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
4-[(3-Clorofenil)amino]-5-[(dimetilamino)acetil]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-{[2-etil-5-(metoxiacetil)-6-fenil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico
5-[(3-Clanofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
Ácido 5-[(3-clanofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico
Ácido 3-{4-acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoico
3-{4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzonitrilo
N-(3-{4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}fenil)urea
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
N-Bencil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxamida
4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-5-(fenoxiacetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

De especial interés son:
5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-({5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoico
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico
5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar los nuevos derivados de piridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (I). Estos compuestos se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos descritos más adelante.

Cuando R^2 es H, los compuestos de fórmula (I) se obtienen por reacción del derivado de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona correspondiente (II)



(II)

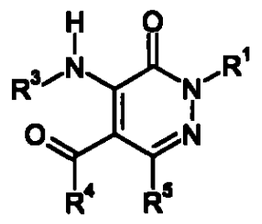
en la que R^1, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, y el ácido borónico (IIIa) correspondiente

$$R^3\text{-}B(OH)_2$$

(IIIa)

en la que R^3 es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de - 20° C a la temperatura de ebullición del disolvente.

Cuando R^2 es arilo o arilo sustituido, los compuestos de fórmula (I) se obtienen mediante la reacción del derivado de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IV) correspondiente:



(IV)

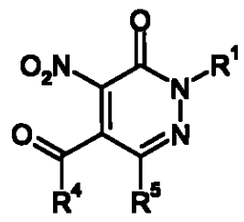
en la que R^1, R^3, R^4 y R^5 son como se se han definido anteriormente, y el ácido borónico (IIIb) correspondiente

$$R^2\text{-}B(OH)_2$$

(IIIb)

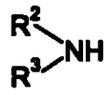
en la que R^2 es un grupo arilo o arilo sustituido. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la reacción del derivado de 4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona (V) correspondiente:



(V)

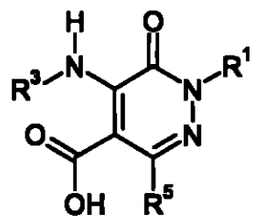
en la que R^1, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y la amina (VI) correspondiente



(VI)

en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Ciciani et al. *Farmaco* 1991, *46*, 873.

Cuando R^4 es alcoxi, ariloxi o mono- o dialquilamino, los compuestos de formula (I) pueden obtenerse mediante reacción del correspondiente derivado 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (XVII):

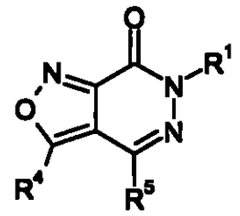


(XVII)

en la que R^1, R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente y el correspondiente alcohol o amina en presencia de un agente de acoplamiento tal como diciclohexilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-7-(azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) en un disolvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida y en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o etildiisopropilamina cuando sea necesario, a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente.

Cuando R^4 es alcoxi, los compuestos de formula (I) pueden obtenerse también a partir del correspondiente derivado 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (XVII) y el correspondiente agente de alquilación en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida o acetona a una temperatura de –20°C al punto de ebullición del disolvente.

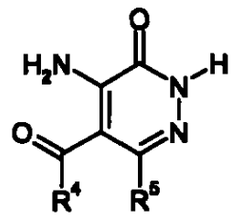
Los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona de formula general (II) se pueden preparar por hidrogenación de una isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^1, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación se puede llevar a cabo usando por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia usando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, tal como formiato amónico o hidrazina por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173.

Como alternativa, cuando R^1 no es H, los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general (VIII)



(VIII)

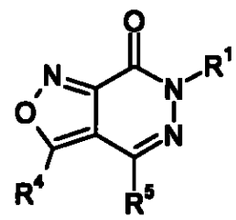
en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, con un agente de alquilación de fórmula (IX)

R^1-X

(IX)

en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y X es un grupo eliminable como un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65.

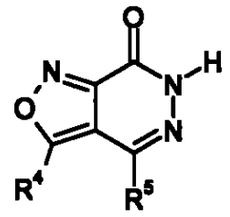
Los derivados de 4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (V) se pueden preparar por oxidación de una isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^1, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente. La oxidación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, nitrato cérico amónico en condiciones ácidas por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Synthesis*, 1989, 213.

Cuando R^1 no es H, las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (VII) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (X)



(X)

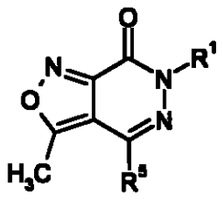
en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, con un agente de alquilación de fórmula (IX)

R^1-X

(IX)

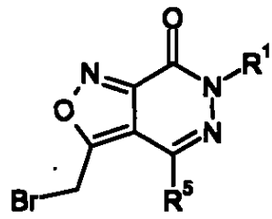
en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y X es un grupo eliminable como un átomo de cloro o de bromo, o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, *14*, 53.

Los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona de formula general (II) pueden obtenerse como alternativa mediante reacción de un compuesto de fórmula (XVIII)



en la que R^1 y R^5 son como se han definido anteriormente, con un aldehído o una cetona, mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Ciciani *et al. Il Farmaco* **1991**, 46, 873. El derivado vinilo sustituido resultante se reduce después utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón en un disolvente tal como methanol, etanol o acetato de etilo, proporcionando la correspondiente 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (II).

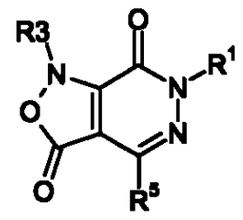
Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de formula (VII) pueden obtenerse a partir de una 3-(bromometil)isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (XIX)



(XIX)

mediante reacción con un nucleófilo tal como un alcóxido, una amina o un tiol mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo F. Montesano *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 925.

Los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona de formula general (XVII) pueden prepararse mediante hidrogenación de una isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-3,7-diona de fórmula (XX)

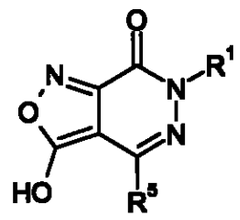


(XX)

en la que R^1 y R^5 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación puede realizarse utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173. Como alternativa, la reacción puede realizarse mediante hidrogenación de

transferencia utilizando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, tal como formiato de amonio o hidrazina, mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, 1991, *32*, 1173.

La isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-3,7-diona de formula (XX) puede obtenerse mediante reacción de la correspondiente isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (XXI)



(XXI)

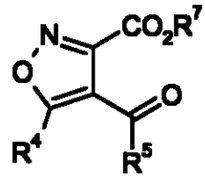
en la que R^1 y R^5 son como se han definido anteriormente, y el correspondiente ácido borónico (IIIa)

$$R^3\text{-}B(OH)_2$$

(IIIa)

en la que R^3 es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20° C al punto de ebullición del disolvente.

Como alternativa, las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmulas (VII) y (XXI) también se pueden obtener por la reacción de un compuesto de fórmula general (XI)



(XI)

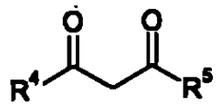
en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y R^7 es un sustituyente alquilo, con una hidrazina de fórmula general (XII)

$$R^1\text{-}NHNH_2$$

(XII)

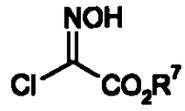
en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, *95*, 1478.

Los derivados de isoxazol de fórmula (XI) se pueden obtener por reacción de un compuesto 1,3-dicarbonílico de fórmula general (XIII)



(XIII)

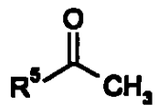
en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, y un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

en la que R^7 es como se ha definido anteriormente, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, *95*, 1478.

Los compuestos dicarbonílicos de fórmula (XIII) se pueden obtener por reacción de una metilcetona de fórmula (XV)



(XV)

en la que R^5 es como se ha definido anteriormente, y un éster de fórmula (XVI)

$$R^4CO_2R^a$$
(XVI)

en la que R^a es alquilo y R^4 es como se ha definido anteriormente, por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. V. Popic et al., *Synthesis* **1991**, 195.

Cuando los grupos R^1 a R^5 definidos son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procedimientos descritos antes o son incompatibles con dichos procedimientos, se pueden usar grupos protectores convencionales conforme a la práctica habitual, véase por ejemplo T. W. Greene and P. G. M. Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección constituya la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención representadas por la formula (I) pueden ser sales de adición de ácidos o sales de adición de álcalis. Ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, difosfato y sales de adición de ácidos orgánicos como por ejemplo, acetato, benzoato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, ascorbato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de las sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas como por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio y sales de álcalis orgánicos como por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. También están dentro del alcance de la presente invención los isómeros individuales y las mezclas de los isómeros.

Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos a ensayar se resuspendieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron en diferentes concentraciones que variaron de10 µM a 10 pM para calcular una CI_{50}. Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de ensayarse. En estos caso, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron diez microlitros de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "baja unión". Se añadieron a cada pocillo ochenta microlitros de mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM y [3H]-cAMP 15 nM. La reacción se inició añadiendo diez microlitros de una solución que contenía PDE4. La placa se incubó a continuación con agitación durante una hora a temperatura ambiente. Después de incubar, la reacción se interrumpió con 50 microlitros de perlas de SPA, y se dejó incubar la reacción durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumental convencional.

La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H_2O a 10 ml tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 83 mM, EGTA 7 mM) y 40 microlitros de [3H]-cAMP 1 µCi/µL. La solución de perlas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de agua para una concentración final de 20 mg/ml de perlas y sulfato de cinc 18 mM.
Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	CI_{50} PDE4 (nM)
1	7,7
2	3,1
8	2
13	9,3
23	9,5
31	20
36	13
39	16
45	7,8

Ejemplo	CI_{50} PDE4 (nM)
46	8,9
50	14
52	12
72	6,0
86	14
88	6,1
91	5,9
92	8,7
97	0,5
109	0,26
120	7,1
176	19
181	25
190	9,3
231	20
232	13
263	15
264	11
274	5,5

Los resultados de la tabla 1 muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridazin-3(2*H*)-ona preferidos de la invención poseen un valor de CI_{50} para la inhibición de PDE4 (determinado como se define antes) inferior a 100 nM, preferiblemente inferior a 50 nM y, más preferiblemente, inferior a 20 nM. Los compuestos también pueden bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNFα.

Así, estos compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como en otras enfermedades y trastornos en los que se sabe que es beneficiosa una inhibición selectiva de PDE4 y el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias. Estos estados de enfermedad incluyen (véanse, por ejemplo, los documentos US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467,

US 5753666, US 5728712, US 5893659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, *8*, 1301-1325) asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos de la formación de hueso, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia gravis, diabetes insípida, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y enfermedades de la piel como dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. Los compuestos se pueden usar también como mejoradores de la función cerebrovascular, así como en el tratamiento de otros trastornos del SNC como la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la depresión y como agentes nootrópicos.

Los inhibidores de PDE4 de la invención también son beneficiosos cuando se administran combinados con otros fármacos como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de las células T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción en la dosificación de los otros fármacos, evitando así la aparición de efectos secundarios indeseados asociados con los esteroides y los inmunosupresores.

Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los compuestos de la invención pueden usarse también para bloquear los efectos ulcerógenos inducidos por una serie de agentes etiológicos como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y reflujo gastroesofágico.

Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce daño a las células o tejidos a causa de estados como la anóxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de las arterias coronarias o la prolongación de la viabilidad celular y de los tejidos cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos trasplantados o

fluidos como la sangre o esperma. Los compuestos son también beneficiosos para reparar tejidos y en la cicatrización de heridas.

Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los derivados de piridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de alivio por la inhibición de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), así como un procedimiento para tratar a un sujeto afectado por un estado patológico o enfermedad susceptible de alivio por la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso, de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar dilución adicional antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto anterior, o con las sales de dicho compuesto, formando las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes finales usados dependerán, *inter alia*, del procedimiento deseado para administrar las composiciones.

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

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que sean compatibles con el ingrediente activo, si se desea,

junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble o de otro derivado del compuesto activo combinado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables combinado con agua, junto con un agente de suspensión y un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que pueden disolverse en medios acuosos exentos de pirógenos o en otros fluidos para inyección parenteral apropiados.

Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las dosis eficaces varían normalmente en el intervalo de 10 a 600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día.

La presente invención se ilustrará con más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se presentan únicamente a modo de ilustración y no se considerará que limitan la invención.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN de ^{1}H) se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los Espectros de Masa de Baja Resolución (LRMS) (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI. Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin Elmer DSC-7. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 dotado de una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente desde 0% a

95% de B en 20 minutos y luego 4 minutos con 95% de B. El tiempo de equilibrado entre dos inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Se registraron cromatogramas de ordenación de diodos a 210 nM.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

PREPARACIÓN 1

1-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]butano-1,3-diona

Se añadieron de forma secuencial a una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% (200 mg, 5 mmol) y acetato de etilo (0,49 ml, 5 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) una solución de 1-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]etanona (solicitud de patente europea EP470805) (590 mg, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), dos gotas de etanol y una solución de dibenzo-18-corona (15 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 horas, se dejo enfriar hasta temperatura ambiente y finalmente se inactivó con solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico, se lavó con solución saturada de cloruro amónico, se secó y se concentró a presión reducida, proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano-acetato de etilo 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (610 mg, rendimiento del 86%) como un aceite amarillo pálido.

δ($CDCl_3$): 1,62 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,42 (m, 2H).

PREPARACIÓN 2

5-Metil-4-[4-(metiltio)benzoil]isoxazol-3-carboxilato de etilo.

Se añadió en varias porciones 1-[4-(metiltio)fenil]butano-1,3-diona (Goerlitz, G., Hartmann, H. *Heterocat. Chem.*, **1997**, *8*, 147-55) (11,2 g, 54 mmol) a una solución enfriada en hielo de etóxido sódico (3,2 g, 59 mmol) en etanol absoluto (125 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió, gota a gota, una solución de cloro(hidroximino)acetato de etilo (9,0 g, 59 mol) en etanol absoluto (25 ml) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6 y se concentró. El residuo así obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (13,0 g, rendimiento del 70%) como un sólido amarillo.

δ($CDCl_3$): 1,02 (t, 3H), 2,56 (s, 6H), 4,07 (q, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

PREPARACIÓN 3

4-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoil]-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo como un sólido amarillo (91%) a partir de 1-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]butano-1,3-diona (Preparación 1) y cloro(hidroximino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

δ($CDCl_3$): 1,02 (t, 3H),1,61 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (s, 1H).

PREPARACIÓN 4

4-(4-Fluorobenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo (95%) a partir de 1-(4-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 1074-1076) y cloro(hidroximino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

δ($CDCl_3$): 1,1 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

PREPARACIÓN 5

4-(3-Fluorobenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo (79%) a partir de 1-(3-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 1074-1076) y cloro(hidroximino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

δ($CDCl_3$): 1,10 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,30 (m, 4H).

PREPARACIÓN 6

4-Benzoil-5-propilisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo (70%) a partir de 1-fenilhexano-1,3-diona (Levine et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1510) y cloro(hidroximino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

δ($CDCl_3$): 1,00 (t, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

PREPARACIÓN 7

3-Metil-4-[4-(metiltio)fenil]isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se añadió, gota a gota hidrazina monohidratada (1,70 g, 35 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 (7,11 g, 23 mmol) en etanol seco (500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Después de enfriar con un baño de

181

hielo, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (3,31 g, rendimiento del 53%) como un sólido amarillo.

δ($CDCl_3$): 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 11,35 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 8

4-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido amarillo (93%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 7.

δ($CDCl_3$): 1,61-2,01 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,83 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 9,62 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 9

4-(4-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo (87%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4, usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 7.

δ($CDCl_3$): 2,55 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m,2H).

PREPARACIÓN 10

4-(3-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona.

Se obtuvo (81%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 5, usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 7.

δ($CDCl_3$): 2,60 (s, 3H), 7,3 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

PREPARACIÓN 11

4-Fenil-3-propilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 6, usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 7.

δ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 7,50 (m, 5H), 10,0 (s, 1H).

PREPARACIÓN 12

6-Etil-3-metil-4-[4-(metiltio)fenil]isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se añadió carbonato de cesio (17,2 g, 53 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (2,4 g, 8,8 mmol) en dimetilformamida seca (30 ml) y la

suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió bromuro de etilo (4,6 ml, 62 mmol), gota a gota, y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego a 50°C durante 5 horas. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se suspendió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (1,44 g, rendimiento del 54%) como un sólido amarillo.

δ($CDCl_3$): 1,38 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,48 (d, 2H).

PREPARACIÓN 13

6-Etil-4-[4-(metiltio)fenil]-3-propilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,43 g, 10,8 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (1,5 g, 5,4 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromuro de etilo (1,21 ml, 16,2 mmol) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se eliminó el disolvente proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, hexano-éter etílico, 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (0,20 g, rendimiento del 12%).

δ($CDCl_3$): 0,82 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,68(m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).

PREPARACIÓN 14

6-Etil-3-(1-etilpropil)-4-[4-(metiltio)fenil]isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo como un subproducto (7%) en la Preparación 13.

δ($CDCl_3$): 0,62 (t, 6H), 1,39 (t, 3H), 1,75(m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 7,38 (m, 4H).

PREPARACIÓN 15

6-Etil-3-metil-4-[4-(metilsulfinil)fenil]isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona.

Se añadió gota a gota una solución de peryodato de sodio (0,71 g, 3,35 mmol) en agua (8 ml) a una solución agitada enfriada en hielo del compuesto del epígrafe de la Preparación 12 (1,0 g, 3,32 mmol) en metanol (8 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó y la

183

suspensión resultante se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se eliminó el disolvente proporcionando el producto del epígrafe (0,70 g, 66%) como un sólido amarillo pálido.

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

PREPARACIÓN 16

4-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-6-etil-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo (38%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 12.

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,91 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,03 (m, 3H).

PREPARACIÓN 17

6-Etil-4-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se añadió bromuro de etilo (0,44 g, 4,0 mmol) a una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 9 (0,49 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,55 g, 4,0 mmol) en dimetilformamida seca (5,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110ºC durante 40 minutos. A continuación se añadió hielo-agua (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del epígrafe (0,47 g, 86%) como un sólido amarillo.

δ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,20 (m,2H), 7,58 (m,2H).

PREPARACIÓN 18

6-Etil-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo (84%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

PREPARACIÓN 19

6-Etil-4-fenil-3-propilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 7,50 (s, 5H).

124

PREPARACIÓN 20

6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido pardo claro (70%) a partir de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, *24*, 885-889) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ($CDCl_3$): 0,42 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,61 (m, 5H).

PREPARACIÓN 21

3-Metil-4-fenil-6-(piridin-4-ilmetil)isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se añadió en varias porciones hidruro sódico al 60% (0,63 g, 15,8 mmol) a una suspensión agitada de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (1,5 g, 6,6 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, *24*, 885-889), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió en varias porciones hidrocloruro de 4-(clorometil)piridina (1,3g, 7,9 mmol) y la mezcla final se agitó a 50ºC durante 7 horas. A continuación se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío proporcionando un producto bruto que cristalizó en éter isopropílico/éter de petróleo, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,66 g, rendimiento del 79%) como un sólido color pardo claro.

δ($CDCl_3$): 2,55 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,57 (m, 5H), 8,58 (m, 2H).

PREPARACIÓN 22

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente y a 2 x 10^5 Pa durante 3 horas una mezcla de 6-etil-3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) (2,0 g, 7,83 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (400 mg) en etanol (400 ml). El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,97 g, rendimiento del 98%).

p.f. 150,8-152,7ºC

δ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,67 (s ancho, 2H), 1,78 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,45 (s, 5H).

PREPARACIÓN 23

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se sometió a reflujo durante toda la noche una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 12 (0,5 g, 1,66 mmol), paladio al 10% sobre carbón (106 mg) y formiato amónico (2,3 g, 39 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió una cantidad adicional de catalizador (213 mg) y la mezcla se llevó a reflujo durante otras 24 horas. Finalmente, se separó el catalizador por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, diclorometano) proporcionando el compuesto del epígrafe (190 mg, 37%).

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,35 (m, 4H).

PREPARACIÓN 24

4-Amino-5-butiril-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación13 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 0,65 (t, 3H), 1,39 (m, 5H), 2,02 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,12 (s ancho, 2H), 7,35 (m, 4H).

PREPARACIÓN 25

4-Amino-2-etil-5-(2-etilbutanoil)-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (56%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 0,52 (t, 6H), 1,35 (m, 7H), 2,10 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,01 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 4H).

PREPARACIÓN 26

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (70%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

PREPARACIÓN 27

5-Acetil-4-amino-6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-etilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

186

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,61-2,01 (m, 11H), 3,98 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 4,83 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,32 (s ancho, 2H).

PREPARACIÓN 28

5-Acetil-4-amino-2-bencil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (92%) a partir de 6-bencil-3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (Dal Piaz, V.; Ciciani, G.; Giovannoni, MP, *Farmaco*, **1991**, *46*, 435-47) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 1,78 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,21-7,55 (m, 10H).

PREPARACIÓN 29

5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 20 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 0,51 (m, 4H), 1,40 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,43 (m, 5H).

PREPARACIÓN 30

5-Acetil-4-amino-6-fenil-2-(piridin-4-ilmetil) piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (85%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 1,77 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (m, 5H), 8,59 (d, 2H).

PREPARACIÓN 31

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Se añadió en varias porciones durante 40 minutos nitrato cérico amónico (6,0 g, 11 mmol) a una suspensión agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 17 (0,5 g, 1,83 mmol) en una mezcla de ácido acético (7,3 ml), agua (7,3 ml) y ácido nítrico (2,5 ml). La adición de hielo-agua fría proporcionó un precipitado bruto que se filtró y se lavó con agua fría proporcionando el producto del epígrafe (rendimiento del 45%).

δ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

PREPARACIÓN 32

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 18 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31.

δ($CDCl_3$): 1,50 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,46 (m, 1H).

PREPARACIÓN 33

5-Butiril-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (51%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 19 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31.

δ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 1,50 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

PREPARACIÓN 34

6-Etil-3,4-difenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (91%) a partir de 3,4-difenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6*H*)-ona (Renzi, G.; Dal Piaz, *Gazz. Chim. It.* **1965**, *95*, 1478-91) y bromuro de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,35 (m, 10H).

PREPARACIÓN 35

4-Amino-5-benzoil-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 34 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 22.

δ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (m, 3H).

PREPARACIÓN 36

5-Amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído

Se agitó a 90ºC durante 2 horas una mezcla de 5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldeído (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) (258 mg, 1,2 mmol), bromuro de etilo (294 mg, 2,7 mmol) y carbonato potásico anhidro (240 mg, 2,4 mmol) en DMF anhidra (5 mL). Se añadió agua fría (25 ml) y el precipitado se recogió por filtración proporcionando el producto del epígrafe (88%).

δ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 4,27 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,48 (m, 5H), 9,75 (s, 1H).

PREPARACIÓN 37

4-Benzoil-5-hidroxiisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente a una solución enfriada y agitada de etóxido sódico, obtenido de sodio (2,3 g, 0,1 mol) y EtOH anhidro (60 ml) una solución de benzoilacetato de etilo (9,6

g, 0,05 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). Se añadió gota a gota (durante un período de una 1 hora) una solución de cloro(hidroxilmino)acetato de etilo (7,55 g, 0,05 mol) en EtOH anhidro (10 ml). La mezcla se neutralizó con HCl 6N y se evaporó la capa de alcohol. Después de dilución con agua fría (150-200 ml), se extrajo la suspensión con éter etílico y se acidificó la capa acuosa con HCl 6N, proporcionando el producto que se recuperó por filtración (rendimiento del 45%).

δ(DMSO-d6): 1,25 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 10,80 (s, 1H).

PREPARACIÓN 38

5-Amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilato de metilo

Se agita a 40ºC durante 12 horas una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 (200 mg, 0,76 mmol), hidrazina hidratada (165 mg, 3,3 mmol), PPA (12 g) y 12 mL de EtOH anhidro. Después de diluir con agua (40 ml), se recuperó el precipitado bruto por succión. A continuación, se suspendió en 2 ml de EtOH y se añadieron formiato amónico (75 mg, 1,2 mmol) y Pd al 10%/C (15 mg). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó un producto que se disolvió en DMF anhidra. (1,7 ml). Se añadieron carbonato potásico anhidro (50 mg, 0,5 mmol) y yodometano (200 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió entonces agua fría (20 ml) y se recogió el compuesto del epígrafe por filtración (rendimiento del 50%).

δ(CDCl3): 3,49 (s, 3H), 7,02 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

PREPARACIÓN 39

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

Se añadió bromuro de etilo (0,1 ml, 1,2 mmol) a una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 38 (122 mg, 0,5 mmol) y carbonato potásico anhidro (140 mg, 1,4 mmol) en DMF anhidra (1,4 ml) y se llevó a reflujo durante 1 hora con agitación. La suspensión se diluyó entonces con agua fría y se recogió el producto del epígrafe por filtración (rendimiento del 75%).

δ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

PREPARACIÓN 40

6-Etil-4-fenil-3-estiril-*6H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Se añadió una solución de 6-etil-3-metil-4-fenil-*6H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (500 mg, 1,96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al.*, J. Med. Chem.

1997, *40*, 1417-1421) en 2 ml de metanol seco a una solución recién preparada de metóxido de sodio (108 mg, 1,96 mmol) en metanol (2 IL), y la mezcla se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota benzaldehído (0,40 ml, 3,92 mmol) y la mezcla final se llevó a reflujo durante 2 horas. La suspension resultante se dejó enfriar y el producto final (514 mg, 76% de rendimiento) se recogió por filtración.

δ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (m, 6H).

PREPARACIÓN 41

6-Etil-4-fenil-3-(2-tiofen-3-ilvinil)-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Obtenida (75%) a partir de 6-etil-3-metil-4-fenil-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (500 mg, 1,96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al*, J. Med. Chem. 1997, *40*, 1417-1421) y tiofen-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 40.

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (m, 6H).

PREPARACIÓN 42

6-Etil-4-fenil-3-(2-piridin-3-ilvinil)-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Obtenida (70%) a partir de 6-etil-3-metil-4-fenil-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (500 mg, 1,96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al*, J. Med. Chem. 1997, *40*, 1417-1421) y piridin-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 40.

δ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,50-7,66 (m, 7H), 8,60 (s, 2H).

PREPARACIÓN 43

4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(3-fenilpropionil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se agitó una mezcla del compuesto del epígrafe de la preparación 40 (514 mg, 1,50 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (100 mg) en etanol (100 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 2 bar durante una noche. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (487 mg, 95% de rendimiento).

m.p. 115,1-116,1°C

δ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (m, 5H).

PREPARACIÓN 44

4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona Obtenida (67%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 43.

δ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,08-7,58 (m, 7H).

PREPARACIÓN 45

4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(3-piridin-3-ilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona Obtenido (97%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 42 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 43.

δ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,05-7,57 (m, 9H).

PREPARACIÓN 46

6-Isopropil-3-metil-4-fenil-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Se añadió gota a gota dietilazadicarboxilato (0,345 ml, 2,2 eq.) a una solución agitada de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (0,5 g, 2,2 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, *24*, 885-889), trifenilfosfina (0,577 g, 2,2 mmol) e isopropanol (0,170 ml, 2,2 mmol) en 7 ml de THF seco, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, hexano-acetato de etilo) proporcionando el producto del epígrafe (374 mg, 63% de rendimiento).

δ($CDCl_3$): 1,42 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,40 (m, 1H), 7,55 (m, 5H).

PREPARACIÓN 47

5-Acetil-4-amino-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (92%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 46 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

δ($CDCl_3$): 1,40 (d, 6H), 1,78 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 7,45 (m, 5H).

PREPARACIÓN 48

6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-fenil-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Obtenida en forma de un sólido (98%) a partir de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, *24*, 885-889) y 2-

191

bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17. La mezcla se agitó a 50ºC durante 5h y el producto se aisló vertiendo la mezcla de reacción sobre agua y extrayendo con acetato de etilo.

δ(DMSO-d_6): 2,57 (s, 3H), 3,75 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

PREPARACIÓN 49

5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (99%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 48 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 22.

δ(DMSO-d_6): 1,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,78 (s a, 2H).

PREPARACIÓN 50

4-(3-Fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Obtenida en forma de un sólido (75%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se el producto se aisló vertiendo la mezcla de reacción sobre agua y extrayendo con etiléter.

LRMS: m/Z 290 $(M+1)^+$

PREPARACIÓN 51

5-Acetil-4-amino-6-(3-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)-2*H*-piridazin-3-ona

Obtenida en forma de un sólido (86%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 50 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 22.

LRMS: m/Z 292 $(M+1)^+$

PREPARACIÓN 52

4-(3-Clorofenil)-6-(ciclopropilmetil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6*H*)-ona

Obtenida (67%) a partir de 4-(3-clorofenil)-3-metil-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

LRMS: m/z 316 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 53

192

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (21%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 52 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

LRMS: m/z 348 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 54

6-(Ciclopropilmetil)-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Obtenida (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

$\delta(CDCl_3)$: 0,52 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,55 (m, 1H).

PREPARACIÓN 55

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (23%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 54 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31.

$\delta(CDCl_3)$: 0,54 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

PREPARACIÓN 56

4-(3-Fluorofenil)-6-isopropil-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Obtenida (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 46.

$\delta(CDCl_3)$: 1,38 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,52 (m, 1H).

PREPARACIÓN 57

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 56 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

PREPARACIÓN 58

193

6-(Ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona

Obtenida (46%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 9 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

δ($CDCl_3$): 0,54 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (dd, 2H).

PREPARACIÓN 59

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (37%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 58 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 31.

δ($CDCl_3$): 0,46 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

PREPARACIÓN 60

Éster etílico del ácido 5-metil-4-(naftalen-1-carbonil)isoxazol-3-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (90%) a partir de 1-naftalen-1-il-butano-1,3-diona (Banchetti *et al*; *Gazz. Chim. Ital.*; 1940, *70*, 134-40) siguiendo el procedimiento de la Preparación 2.

δ($CDCl_3$): 0,8 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,81 (q, 2H), 7,40-8,61 (m, 7H).

PREPARACIÓN 61

3-Metil-4-naftalen-1-il-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Obtenida en forma de un sólido (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 60 siguiendo el procedimiento de la Preparación 7.

δ($CDCl_3$): 1,99 (s, 3H), 7,43-8,10 (m, 7H), 9,82 (s, 1H).

PREPARACIÓN 62

6-Etil-3-metil-4-naftalen-1-il-6*H*-isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

Obtenida en forma de un sólido (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 61 siguiendo el procedimiento de la Preparación 17.

δ($CDCl_3$): 1,46 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,43-7,76 (m, 5H), 7,96-8,07 (m, 2H).

PREPARACIÓN 63

194

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-(naftalen-1-il)piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (85%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 62 siguiendo el procedimiento de la Preparación 23.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,59 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,44-8,00 (m, 7H).

PREPARACIÓN 64

6-Etil-4-fenil-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-3,7-diona

Se añadieron en porciones oxalato de etilhidrazina (14,58 g, 97,09 mmol) y el compuesto del epígrafe de la Preparación 37 (5,9 g, 97,09 mmol) a una solución agitada de PPA (354g) en 354 ml of etanol a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a 40ºC durante una noche. Después, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente agua hasta que apareció un precipitado. Se agitó durante 1 hora a 0ºC y después el producto final se recogió por filtración y se lavó con etanol (2,04 g, 35% de rendimiento).

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,90 (m, 2H).

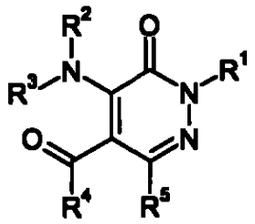
PREPARACIÓN 65

6-Etil-1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-3,7-diona

Se agitó expuesta al aire a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 64 (1,03 g, 4 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (1,12 g, 8,0 mmol), acetato cúprico anhidro (1,09 g, 6,0 mmol), trietilamina (1,11 ml, 8,0 mmol) y tamices moleculares activados (2,9 g, 4 Å) en diclorometano seco (50 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de SiO_2 y se eluyó con diclorometano. El disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el producto del epígrafe (500 mg, 36% de rendimiento).

$\delta(CDCl_3)$: 1,45 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,85 (m, 2H).

EJEMPLOS



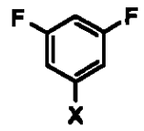
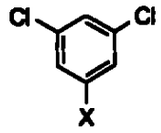
(I)

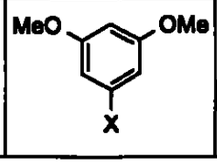
Las siguientes abreviaturas y sus correspondientes significados se han utilizado en las tablas siguientes:

Me	metilo
MeO	metoxi
Et	etilo
EtO	etoxi
iPr	isopropilo
iPrO	isopropoxi
NPr	n-propilo
Bn	bencilo
BnO	benciloxi
NBu	n-butilo
Pyr	piridilo
Ph	fenilo
(3-Ac)Ph	3-acetilfenilo
(4-Ac)Ph	4-acetilfenilo
(2-Br)Ph	2-bromofenilo
(3-Br)Ph	3-bromofenilo
(4-Br)Ph	4-bromofenilo
(2-CF_3)Ph	2-trifluorometilfenilo
(3-CF_3)Ph	3-trifluorometilfenilo
(2-CF_3O)Ph	2-trifluorometoxifenilo
(4-CF_3O)Ph	4-trifluorometoxifenilo
(4-CH_3CONH)Ph	4-acetamidofenilo
(2-Cl)Ph	2-clorofenilo
(3-Cl)Ph	3-clorofenilo
(4-Cl)Ph	4-clorofenilo
(2-CN)Ph	2-cianofenilo
(3-CN)Ph	3-cianofenilo
(4-CN)Ph	4-cianofenilo
(2-$CONH_2$)Ph	2-carbamoilfenilo
(3-$CONH_2$)Ph	3-carbamoilfenilo
(4-$CONH_2$)Ph	4-carbamoilfenilo
(2-CO_2H)Ph	2-carboxifenilo

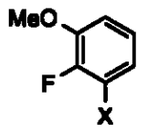
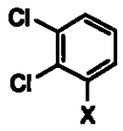
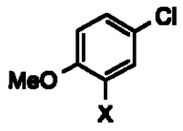
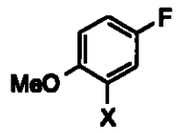
(3-CO_2H)Ph	3-carboxifenilo
(4-CO_2H)Ph	4-carboxifenilo
(4-CO_2Me)Ph	4-metoxicarbonilfenilo
(4-CO_2Et)Ph	4-etoxicarbonilfenilo
(3-EtO)Ph	3-etoxifenilo
(2-F)Ph	2-fluorofenilo
(3-F)Ph	3-fluorofenilo
(4-F)Ph	4-fluorofenilo
(4-H_2NCH_2)Ph	4-aminometilfenilo
(2-$HOCH_2$)Ph	2-hidroximetilfenilo
(3-$HOCH_2$)Ph	3-hidroximetilfenilo
(4-$HOCH_2$)Ph	4-hidroximetilfenilo
(2-Me)Ph	2-metilfenilo
(3-Me)Ph	3-metilfenilo
(4-Me)Ph	4-metilfenilo
(4-Me_2N)Ph	4-dimetilaminofenilo
(2-MeO)Ph	2-metoxifenilo
(3-MeO)Ph	3-metoxifenilo
(4-MeO)Ph	4-metoxifenilo
(3-MeS)Ph	3-metiltiofenilo
(4-MeS)Ph	4-metiltiofenilo
(4-MeSO)Ph	4-metilsulfinilfenilo
(2-NO_2)Ph	2-nitrofenilo
(3-NO_2)Ph	3-nitrofenilo
(4-NO_2)Ph	4-nitrofenilo
(3-OH)Ph	3-hidroxifenilo
(4-Ph)Ph	4-fenilfenilo
(4-Pyr)CH_2	4-piridilmetilo
(2-SO_2NH_2)Ph	2-sulfamoilfenilo
(4-SO_2NH_2)Ph	4-sulfamoilfenilo
(4-SO_2NH(nBu))Ph	4-(*N*-n-butil)sulfamoilfenilo
(3-SH)Ph	3-mercaptofenilo
(4-tBu)Ph	4-*terc*-butilfenilo

Table 2

No.	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	Ph
2	Et	H		Me	Ph
3	Et	H		Me	Ph
4	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	Ph
5	Et	H	(4-Me)Ph	Me	Ph
6	Et	H	(2-Me)Ph	Me	Ph
7	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	Ph
8	Et	H	1-Naftilo	Me	Ph

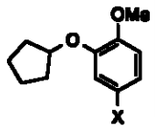
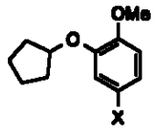
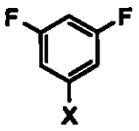
No.	R1	R2	R3	R4	R5
9	Et	H	(4-MeS)Ph	Me	Ph
10	Et	H	(4-Ac)Ph	Me	Ph
11	Et	H	(4-Me_2N)Ph	Me	Ph
12	Et	H	2-Naftilo	Me	Ph
13	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
14	Et	H	(2-CF_3O)Ph	Me	Ph
15	Et	H	(2-CF_3)Ph	Me	Ph
16	Et	H		Me	Ph

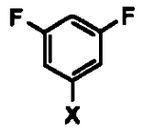
2200
199

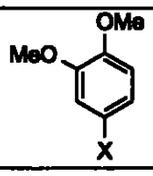
No.	R1	R2	R3	R4	R5
17	Et	H		Me	Ph
18	Et	H		Me	Ph
19	Et	H		Me	Ph
20	Et	H		Me	Ph
21	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeS)Ph
22	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
23	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(4-MeS)Ph
24	Et	H	1-Naftilo	Me	(4-MeS)Ph

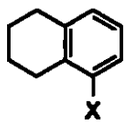
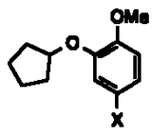
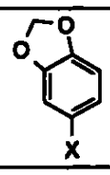
200

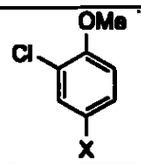
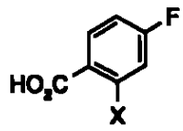
No.	R1	R2	R3	R4	R5
25	Et	H	(3-F)Ph	nPr	(4-MeS)Ph
26	Et	H	(3-F)Ph	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
27	Et	H	1-Naftilo	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
28	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
29	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
30	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
31	Et	H	(2-Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
32	Et	H	1-Naftilo	Me	(4-MeSO)Ph

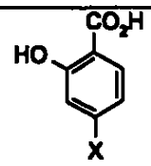
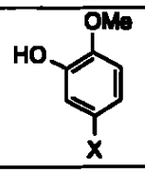
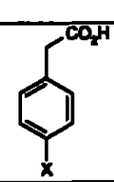
No.	R1	R2	R3	R4	R5
33	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
34	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
35	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
36	Et	H	(3-F)Ph	Me	
37	Et	H	1-Naftilo	Me	
38	Me	H	1-Naftilo	Me	Ph
39	Me	H		Me	Ph
40	Me	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph

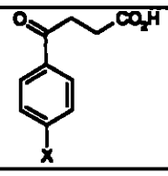
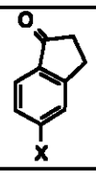
No.	R1	R2	R3	R4	R5
41	Bn	H		Me	Ph
42	Bn	H	(3-F)Ph	Me	Ph
43	Bn	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
44	$C_3H_5CH_2$	H	1-Naftilo	Me	Ph
45	$C_3H_5CH_2$	H	(3-F)Ph	Me	Ph
46	$C_3H_5CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
47	(4-Pir)CH_2	H	1-Naftilo	Me	Ph
48	(4-Pir)CH_2	H	(3-F)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
49	Et	H	(3-Me)Ph	Me	Ph
50	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
51	Et	H	(2-CO_2H)Ph	Me	Ph
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
53	Et	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
54	Et	H		Me	Ph
55	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph
56	Et	H	(4-Ph)Ph	Me	Ph

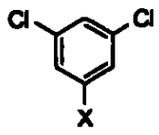
No.	R1	R2	R3	R4	R5
57	Et	H		Me	Ph
58	Et	H		Me	Ph
59	Et	Me	Ph	Me	Ph
60	Et	H		Me	Ph
61	Et	H	(4-MeO)Ph	Me	Ph
62	Et	H	(4-Cl)Ph	Me	Ph
63	Et	H	(4-Br)Ph	Me	Ph
64	Et	H	(3-CF3)Ph	Me	Ph

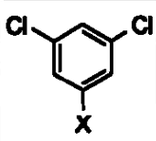
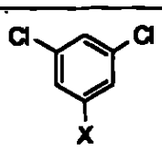
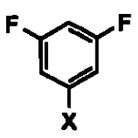
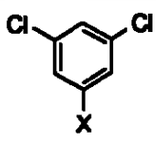
No.	R1	R2	R3	R4	R5
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H	(3-OH)Ph	Me	Ph
67	Et	H	(3-CO_2H)Ph	Me	Ph
68	Et	H	(2-F)Ph	Me	Ph
69	Et	H	(4-CO2Et)Ph	Me	Ph
70	Et	H	(4-F)Ph	Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph
72	Et	H	(3-CN)Ph	Me	Ph

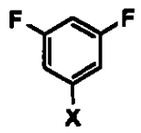
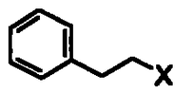
No.	R1	R2	R3	R4	R5
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H	(4-$CONH_2$)Ph	Me	Ph
76	Et	H	(3-MeS)Ph	Me	Ph
77	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	Ph
78	Et	H	(3-Ac)Ph	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph
80	Et	H	(4-tBu)Ph	Me	Ph

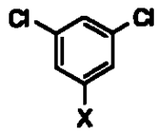
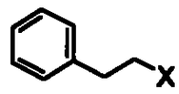
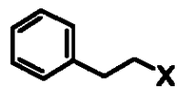
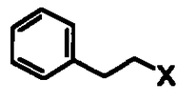
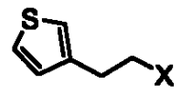
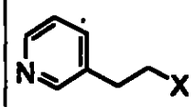
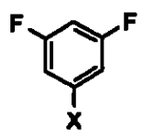
No.	R1	R2	R3	R4	R5
81	Et	H	(4-SO_2NH_2)Ph	Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H	[4-SO_2NH(nBu)]Ph	Me	Ph
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H	(4-CH_3CONH)Ph	Me	Ph
86	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-Cl)Ph
87	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
88	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
89	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
90	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-F)Ph
91	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-F)Ph
92	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
94	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
95	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
96	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-NO_2)Ph

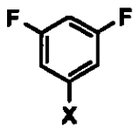
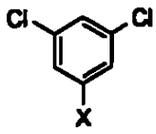
No.	R1	R2	R3	R4	R5
97	Et	H	1-Naftilo	Me	(3-NO_2)Ph
98	Et	H	(3-Cl)Ph	nPr	Ph
99	NPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
100	NBu	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
101	NBu	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
102	Et	(3-F)Ph		Me	Ph
103	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	Ph
104	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
105	Et	(4-MeS)Ph	(4-MeS)Ph	Me	Ph
106	Et	(4-Ac)Ph	(4-Ac)Ph	Me	Ph
107	Et			Me	Ph
108	Et	(4-CO_2Me)Ph	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
109	$C_3H_5CH_2$	H		Me	Ph
110	Me	H	(3-F)Ph	Me	Ph
111	Me	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
112	Ph	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
113	Ph	H	(3-F)Ph	Me	Ph
114	Ph	H	1-Naftilo	Me	Ph
115	Ph	H		Me	Ph
116	Ph	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
117	Et	H	(3-Cl)Ph	Ph	Ph
118	Et	H	(3-Cl)Ph	H	Ph
119	Et	H	(3-Cl)Ph	MeO	Ph
120	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
121	Et	H			Ph
122	Et	H	(3-CN)Ph		Ph
123	Et	H	(4-CO_2H)Ph		Ph
124	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
125	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
126	Bn	H	1-Naftilo	Me	Ph
127	Bn	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
128	(4-Pyr)CH_2	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
129	(4-Pyr)CH_2	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
130	Ph	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
131	$C_3H_5CH_2$	H	(2-F)Ph	Me	Ph
132	$C_3H_5CH_2$	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
133	$C_3H_5CH_2$	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph
134	$C_3H_5CH_2$	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
135	$C_3H_5CH_2$	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
136	IPr	H	1-Naftilo	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
137	iPr	H		Me	Ph
138	iPr	H	(3-F)Ph	Me	Ph
139	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
140	iPr	H		Me	Ph
141	iPr	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
142	iPr	H	(2-F)Ph	Me	Ph
143	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
144	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	Ph

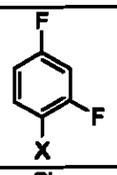
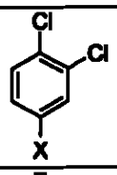
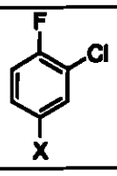
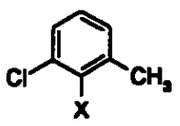
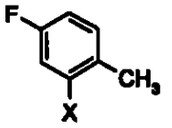
No.	R1	R2	R3	R4	R5
145	iPr	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph
146	$HOCH_2CH_2$	H	(2-F)Ph	Me	Ph
147	$HOCH_2CH_2$	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
148	$HOCH_2CH_2$	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
149	$HOCH_2CH_2$	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph
150	$HOCH_2CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
151	$HOCH_2CH_2$	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
152	$HOCH_2CH_2$	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph

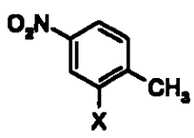
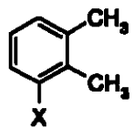
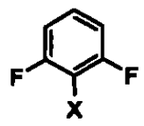
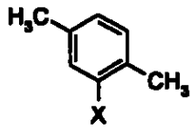
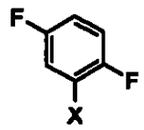
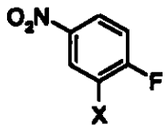
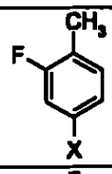
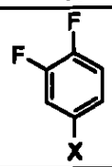
No.	R1	R2	R3	R4	R5
153	$HOCH_2CH_2$	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
154	$HOCH_2CH_2$	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
155	$HOCH_2CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
156	$C_3H_5CH_2$	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(3-Cl)Ph
157	$C_3H_5CH_2$	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-Cl)Ph
158	$C_3H_5CH_2$	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
159	$C_3H_5CH_2$	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
160	$C_3H_5CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph

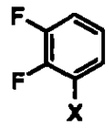
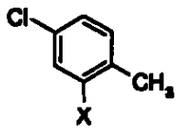
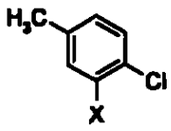
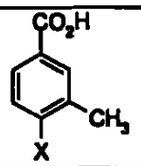
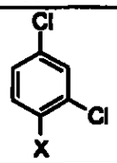
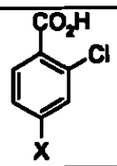
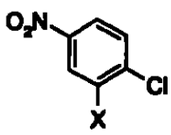
No.	R1	R2	R3	R4	R5
161	$C_3H_5CH_2$	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
162	$C_3H_5CH_2$	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
163	iPr	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
164	iPr	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
165	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
166	iPr	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
167	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
168	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph

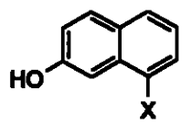
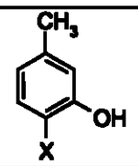
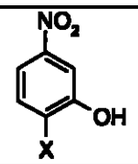
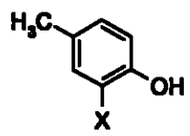
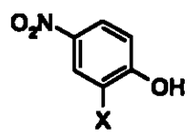
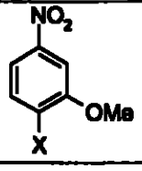
No.	R1	R2	R3	R4	R5
169	$C_3H_5CH_2$	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
170	$C_3H_5CH_2$	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(4-F)Ph
171	Et	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(3-Cl)Ph
172	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-Cl)Ph
173	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
174	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
175	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
176	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph

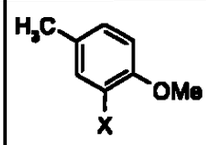
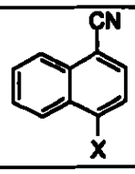
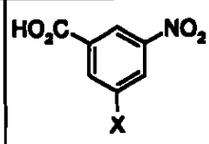
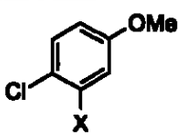
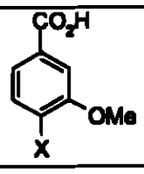
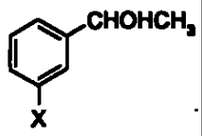
No.	R1	R2	R3	R4	R5
177	Et	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(3-F)Ph
178	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
179	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
180	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
181	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	(4-F)Ph
182	Et	H	(4-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
183	Et	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	(4-F)Ph
184	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph

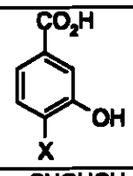
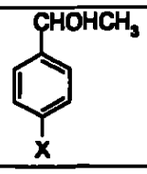
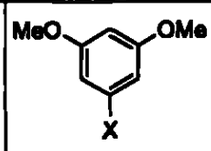
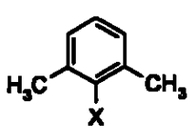
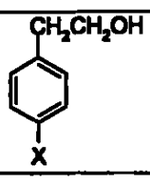
No.	R1	R2	R3	R4	R5
185	Et	H	(2-F)Ph	Me	(4-F)Ph
186	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
187	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	1-Naftilo
188	Et	H		Me	Ph
189	Et	H		Me	Ph
190	Et	H		Me	Ph
191	Et	H		Me	Ph
192	Et	H		Me	Ph

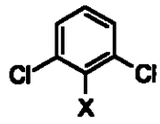
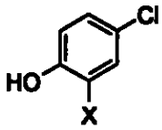
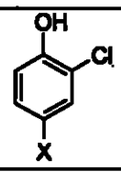
No.	R1	R2	R3	R4	R5
193	Et	H		Me	Ph
194	Et	H		Me	Ph
195	Et	H		Me	Ph
196	Et	H		Me	Ph
197	Et	H		Me	Ph
198	Et	H		Me	Ph
199	Et	H		Me	Ph
200	Et	H		Me	Ph

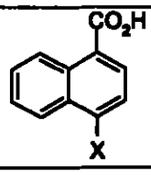
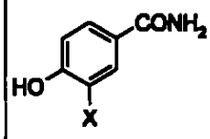
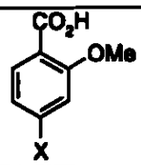
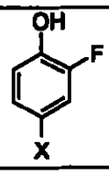
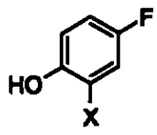
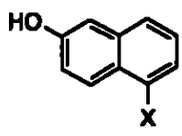
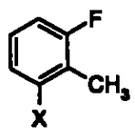
No.	R1	R2	R3	R4	R5
201	Et	H	(2-Br)Ph	Me	Ph
202	Et	H		Me	Ph
203	Et	H		Me	Ph
204	Et	H		Me	Ph
205	Et	H		Me	Ph
206	Et	H		Me	Ph
207	Et	H		Me	Ph
208	Et	H		Me	Ph

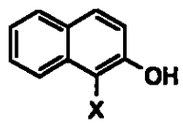
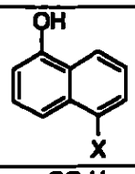
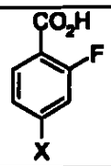
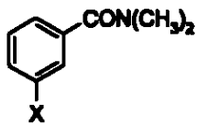
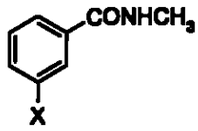
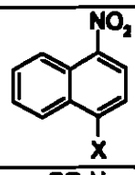
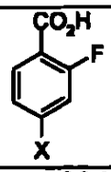
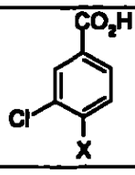
No.	R1	R2	R3	R4	R5
209	Et	H		Me	Ph
210	Et	H		Me	Ph
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H	(4-CF_3O)Ph	Me	Ph
216	Et	H	(3-EtO)Ph	Me	Ph

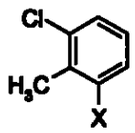
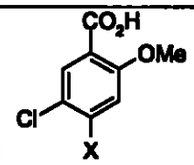
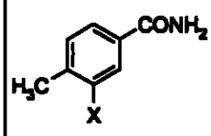
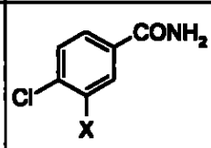
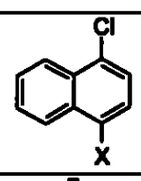
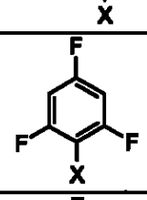
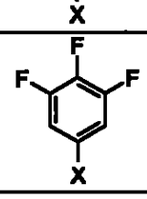
No.	R1	R2	R3	R4	R5
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph
219	Et	H		Me	Ph
220	Et	H	(3-SH)Ph	Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph
224	Et	H	(3-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph

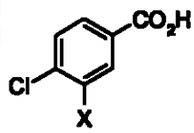
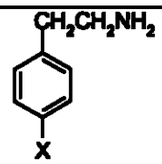
No.	R1	R2	R3	R4	R5
225	Et	H		Me	Ph
226	Et	H		Me	Ph
227	Et	H		Me	Ph
228	Et	H		Me	Ph
229	Et	H		Me	Ph
230	Et	H	(4-NO_2)Ph	Me	Ph
231	Et	H	(4-CN)Ph	Me	Ph
232	Et	H	(3-$CONH_2$)Ph	Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
233	Et	H	(2-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph
234	Et	H	(2-$CONH_2$)Ph	Me	Ph
235	Et	H	(2-SO_2NH_2)Ph	Me	Ph
236	Et	H	(2-CN)Ph	Me	Ph
237	Et	H		Me	Ph
238	Et	H	(2-NO_2)Ph	Me	Ph
239	Et	H		Me	Ph
240	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
241	Et	H	(4-SO_2NH_2)Ph	Me	Ph
242	Et	H		Me	Ph
243	Et	H		Me	Ph
244	Et	H		Me	Ph
245	Et	H		Me	Ph
246	Et	H		Me	Ph
247	Et	H		Me	Ph
248	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
249	Et	H		Me	Ph
250	Et	H		Me	Ph
251	Et	H		Me	Ph
252	Et	H		Me	Ph
253	Et	H		Me	Ph
254	Et	H		Me	Ph
255	Et	H		Me	Ph
256	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
257	Et	H		Me	Ph
258	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	Ph
259	Et	H		Me	Ph
260	Et	H		Me	Ph
261	Et	H		Me	Ph
262	Et	H		Me	Ph
263	Et	H		Me	Ph
264	Et	H		Me	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
265	Et	H		Me	Ph
266	Et	H	(4-H_2NCH_2)Ph	Me	Ph
267	Et	H		Me	Ph
268	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
269	Et	H	(3-F)Ph	OH	Ph
270	Et	H	(3-Cl)Ph	OH	Ph
271	Et	H	(3-F)Ph	MeO	Ph
272	Et	H	(3-Cl)Ph	iPrO	Ph

No.	R1	R2	R3	R4	R5
273	Et	H	(3-Cl)Ph	EtO	Ph
274	Et	H	(3-Cl)Ph	BnO	Ph

El símbolo X en las estructuras muestra sólo el punto de unión. No representa ningún átomo.

EJEMPLO 1

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se agitó expuesta al aire a temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 (250 mg, 0,97 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (272 mg, 1,94 mmol), acetato cúprico anhidro (265 mg, 1,46 mmol), trietilamina (0,27 ml, 1,94 mmol) y tamices moleculares activados (720 mg, 4 Å) en diclorometano seco (12 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, diclorometano-acetato de etilo), proporcionando el producto del epígrafe (216 mg, rendimiento del 63%).

p.f. 176,5-178,2°C.

δ($CDCl_3$): 1,45 (t, 3H), 1,74 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,24 (s, 1H).

EJEMPLO 2

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (54%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 243,4-244,6°C.

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,59 (m, 3H), 7,40 (m, 5H), 8,26 (s, 1H).

EJEMPLO 3

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.

Se obtuvo como un sólido (55%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 3,5-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 254,4-254,6°C.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 9,14 (s, 1H).

EJEMPLO 4

5-Acetil-2-etil-4-[(3-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 3-nitrofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 241,8-243,7°C.

δ($CDCl_3$): 1,45 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,84 (s,1H), 8,02 (d, 1H), 8,73 (s, 1H).

EJEMPLO 5

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 4-metilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 347 $(M+1)^+$.

δ($CDCl_3$): 1,46 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

EJEMPLO 6

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (54%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 2-metilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 189,8- 190,7°C.

δ($CDCl_3$): 1,46 (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,81 (s, 1H).

EJEMPLO 7

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 2-metoxifenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 205,4- 206,8°C.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 8

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo como un sólido (51%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y ácido 1-naftilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 196,8 - 197,7°C.

δ($CDCl_3$): 1,23 (s, 3H), 1,52 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,58 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

EJEMPLOS 9-20

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(metiltio)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-{[4-(dimetilamino)fenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(2-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[2-(trifluorometil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2,5-dimetoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoro-3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(5-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
9	380	9,3
10	376	8,4
11	377	8,7
12	384	9,6
13	368	9,3
14	418	9,8
15	402	9,7
16	394	8,9
17	382	8,8
18	403	9,8
19	398	9,5
20	382	9,0

EJEMPLO 21

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

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

Tiempo de retención: 9,4 min.

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,99 (d, 2H), 8,38 (s, 1H).

EJEMPLOS 22-24

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoico

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC tiempo de retención se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
22	398	9,5
23	424	8,7
24	430	10,0

EJEMPLO 25

5-Butiril-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 24 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,2 min

EJEMPLO 26

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 25 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 454 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 11,1 min

EJEMPLO 27

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(naft-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 25 y ácido 1-naftilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 486 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,8 min

EJEMPLO 28

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 454 (M+1)+.

Tiempo de retención: 7,2 min.

$\delta(CDCl_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,35 (s, 1H).

EJEMPLOS 29-35

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(2-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del

Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
29	414	7,2
30	430	7,8
31	410	7,5
32	446	8,1
33	441	7,2
34	426	7,2
35	426	7,3

EJEMPLO 36

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 27 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 466 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,3 min

EJEMPLO 37

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 27 y ácido 1-naftilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 498 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,8 min

EJEMPLOS 38-40

5-Acetil-2-metil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-4-amino-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991,

32, 1173-9) y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención para la HPLC se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
38	370	9,1
39	356	8,8
40	354	9,0

EJEMPLOS 41-43

5-Acetil-2-bencil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención para la HPLC se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
41	432	10,0
42	414	9,8
43	429	10,2

EJEMPLOS 44-46

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención para la HPLC se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
44	410	10,1
45	378	9,5
46	394	9,9

EJEMPLO 47

5-Acetil-4-(1-naftilamino)-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 y ácido 1-naftilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 447 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,6 min

EJEMPLO 48

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 415 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 7,8 min

EJEMPLO 49

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.

Se añadió en varias porciones *m*-toluidina (64 mg, 0,60 mmol) a una solución agitada de 57 mg (0,20 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. 1997, *40*, 1417) (57 mg, 0,20 mmol) en etanol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el producto final se recogió por filtración y se lavó con etanol y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (24 mg, rendimiento del 35%).

LRMS: m/Z 348 (M+1)+.

Tiempo de retención: 9,9 min.

$\delta(CDCl_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,17 (d,1H), 7,48 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

EJEMPLO 50

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Se obtuvo como un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y ácido 4-aminobenzoico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. El producto se recristalizó en etanol/diclorometano (rendimiento del 76%).

p.f. 273,0- 273,4°C.

δ(DMSO-d6): 1,32 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 51

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Se obtuvo (25%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y ácido 2-aminobenzoico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$.

δ(CDCl3): 1,42 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,42 (m, 6H), 8,02 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 52

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (64 %) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 189,0-190,6°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 9,05 (s, 1H).

EJEMPLO 53

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (65 %) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-bromoanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 191,3-192,1°C

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 9,06 (s, 1H).

241

EJEMPLO 54

5-Acetil-4-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (76 %) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3,4-dimetoxianilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,78 (m, 6H), 4,25 (q, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,98 (s, 1H).

EJEMPLO 55

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (20%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y (4-aminofenil)metanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1,62 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,10 (s ancho, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,38 (m, 7H), 8,22 (s, 1H).

EJEMPLO 56

5-Acetil-4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (22%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 1,1'-bifenil-4-amina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 410 $(M+1)^+$

δ(CDCl3): 1,42 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (m, 9H), 7,56 (m, 3H), 8,22 (s, 1H).

EJEMPLO 57

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (23%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-amina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 4,28 (q, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,78 (s, 1H).

EJEMPLO 58

5-acetil-4-{[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (23%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxianilina (solicitud de patente mundial WO9325517) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 448 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1,45 (m, 10H), 1,90 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,66 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,82 (s, 1H).

EJEMPLO 59

5-Acetil-2-etil-4-[*N*-metil-*N*-fenilamino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (28%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y *N*-metilanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 6H).

EJEMPLOS 60-85

5-Acetil-4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Éster etílico del ácido 4-(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-fluorobenzoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-hidroxibenzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

5-Acetil-2-etil-4-{[3-(metiltio)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido {4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acético

5-Acetil-4-[4-(*terc*-butilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida

Ácido 4-{4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}-4-oxobutanoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N*-butilbencenosulfonamida

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

N-{4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acetamida

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
60	378	8,6
61	364	8,7
62	368	9,3
63	413	9,5
64	402	9,6
65	398	9,2
66	350	8,0
67	378	8,0

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H)$^+$	Tiempo de retención (min)
68	352	8,9
69	406	9,3
70	352	8,8
71	396	9,1
72	359	8,5
73	394	8,3
74	380	7,9
75	377	7,3
76	380	9,4
77	364	8,9
78	376	8,5
79	392	8,0
80	390	10,4
81	413	7,5
82	434	8,0
83	469	9,2
84	388	8,3
85	391	7,6

EJEMPLO 86

Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico

Se obtuvo (35%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona (Del Plaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-aminobenzoico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 207,0-207,9

$\delta(CDCl_3)$: 1,46 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,48 (s, 1H).

EJEMPLO 87

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 403 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,0 min

EJEMPLO 88

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-fluoroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,6 min

EJEMPLO 89

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (71 %) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 31 y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 190,9-191,4

$\delta(CDCl_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

EJEMPLO 90

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (85 %) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 32 y 3-bromoanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 169,0-170,7

$\delta(CDCl_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,01-7,38 (m, 8H), 8,22 (s, 1H).

EJEMPLO 91

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (84 %) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 32 y 3-fluoroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 173,5-174,6

δ($CDCl_3$): 1,45 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

EJEMPLO 92

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 32 y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,5 min

EJEMPLO 93

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo (83 %) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona (Del Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

p.f. 173,0-174,2°C

δ($CDCl_3$): 1,46 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (m, 2H).

EJEMPLOS 94-97

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-{[5-acetil-2-etil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona (Del Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
94	397	9,0
95	423	8,1

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
96	458	9,5
97	429	9,6

EJEMPLO 98

5-Butiril-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 33 y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,2 min

EJEMPLO 99

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenil-2-propilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-4-nitro-6-fenil-2-propilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, **1996**, *14*, 53-57) y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 382 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,8 min

EJEMPLO 100

5-Acetil-2-butil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-butil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, **1996**, *14*, 53-57) y 3-cloroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,3 min

EJEMPLO 101

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-butil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-butil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V. *et al*, *Drug Design and Discovery*, **1996**, *14*, 53-57) y 3-bromoanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

LRMS: m/Z 441 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,4 min

EJEMPLO 102

5-Acetil-4-[*N*-(3,5-diclorofenil)-*N*-(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se agitó expuesta al aire a temperatura ambiente durante 3 días una mezcla del compuesto del epígrafe del Ejemplo 3 (50 mg, 0,12 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (33 mg, 0,24 mmol), acetato cúprico anhidro (182 mg, 0,18 mmol), trietilamina (0,034 ml, 0,24 mmol) y tamices moleculares de 4Å activados (110 mg) en diclorometano seco (2 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, CH_2Cl_2-AcOEt) proporcionando el compuesto del epígrafe (216 mg, rendimiento del 99%) como un sólido.

δ($CDCl_3$): 1,42 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 5H).

EJEMPLOS 103-107

5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[bis(3-metilsulfanilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis-(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y un exceso del ácido arilborónico correspondiente siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
103	446	10,0
104	479	10,7
105	502	10,6
106	494	9,0
107	549	22

EJEMPLO 108

4-{*N*-(5-Acetil-2-etil-6-(4-metilsulfinilfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-*N*-[4-(metoxicarbonil)fenil]amino}benzoato de metilo

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 102.

LRMS: m/Z 588 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,4 min

EJEMPLO 109

5-Acetil-2-ciclopropilmetil-4-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 y ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,8 min

EJEMPLO 110

5-Acetil-4-(3-fluoro-fenilamino)-2-metil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir de 5-acetil-4-amino-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) y el ácido 3-fluorofenilborónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 338 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,5 min

EJEMPLO 111

Ácido 4-(5-acetil-2-metil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoico

Se agitó expuesta al aire a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de 5-acetil-4-amino-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) (100 mg, 0,41 mmol), ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico (148 mg, 0,82 mmol), acetato cúprico anhidro (112 mg, 0,61 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,82 mmol) y tamices moleculares activados (520 mg, 4 Å) en diclorometano seco (4 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, diclorometano-acetato de etilo). El producto así obtenido se suspendió en una mezcla 2:3 de THF/MeOH (7 ml), se añadió LiOH (50 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación se eliminó el disolvente y el producto bruto se suspendió en agua y se acidificó la solución con HCl 2N. Seguidamente, se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. El disolvente se eliminó proporcionando un producto que se purificó por HPLC preparatoria / MS, aislando el compuesto del epígrafe.

LRMS: m/Z 364 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 7,5 min

EJEMPLO 112

5-Acetil-4-(3,5-dicloro-fenilamino)-2,6-difenil-2*H*-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (21%) a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, *32*, 1173-9) y ácido 3,5-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 452(M+1)+

δ(DMSO-d6): 1,89 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,52 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 9,27 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 113

5-Acetil-4-(3-fluoro-fenilamino)-2,6-difenil-2*H*-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (57%) a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 401 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1,80 (s, 3H), 6,91 (m, 3H), 7,32 (q, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,53 (t, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,22 (s, 1H).

EJEMPLO 114

5-Acetil-4-(naftalen-1-ilamino)-2,6-difenil-2*H*-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) y ácido 1-naftalenoborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 433 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1,23 (s, 2H), 7,26-7,56 (m, 11H), 7,73 (dd, 2H), 7,80 (dd, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 9,25 (s, 1H).

EJEMPLO 115

5-Acetil-4-(3,5-difluoro-fenilamino)-2,6-difenil-2*H*-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (26%) a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) y ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 419 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1,91 (s, 3H), 6,82 (m, 3H), 7,47 (m, 6H), 7,53 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 9,28 (s, 1H).

EJEMPLO 116

5-Acetil-4-(3-cloro-fenilamino)-2,6-difenil-2*H*-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (61%) a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 417 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1,78 (s, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,54 (t, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,22 (s, 1H).

EJEMPLO 117

4-(3-Cloro-fenilamino)-2-etil-6-fenil-5-(1-fenil-metanoil)piridazin-2*H*-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 29 y ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,8 min

EJEMPLO 118

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 36 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,9 min

EJEMPLO 119

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 39 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 384 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,6 min

EJEMPLO 120

4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,00-7,45 (m, 12H), 8,03 (s, 1H).

EJEMPLO 121

4-[(3,5-Diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (36%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 y ácido 3,5-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 2,37 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,9 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 3H), 8,07 (s, 1H).

EJEMPLO 122

3-{[2-Etil-3-oxo-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzonitrilo

Obtenido en forma de un sólido (56%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 y ácido 3-cianofenilborónico y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

$\delta(CDCl_3)$: 1,43 (t, 3H), 2,36 (m, 4H), 4,28 (q, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 4H), 7,39-7,45 (m, 6H), 8,33 (s, 1H).

EJEMPLO 123

Ácido 4-{[2-etil-3-oxo-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 111.

LRMS: m/Z 468 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 9,5 min

EJEMPLO 124

4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (33%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 44 y ácido 3-clorofenilborónico y siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 464 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,7 min

EJEMPLO 125

4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(3-piridin-3-ilpropanoil)piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 45 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 459 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,1 min

EJEMPLO 126

5-Acetil-2-bencil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 y ácido 2-naftilborónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1.

LRMS: m/Z 446 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 10,4 min

EJEMPLO 127

Ácido 4-[(5-acetil-2-bencil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 111.

LRMS: m/Z 440 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,1 min

EJEMPLOS 128-129

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenil-2-(piridin-4-ilmetil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenil-2-(piridin-4-ilmetil)piridazin-3(2*H*)-one

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 y el correspondiente ácido borónico según el procedimiento experimental del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
128	433	8,3
129	431	8,5

EJEMPLO 130

Ácido 4-[(5-acetil-3-oxo-2,6-difenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-4-amino-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173-9) siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 111.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,7 min

EJEMPLOS 131-133

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
131	378	9,5

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
132	394	9,9
133	390	8,6

EJEMPLO 134

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzonitrilo

Obtenido en forma de un sólido (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 212,9- 214,0ºC.

δ(DMSO-d_6): 0,42-0,53 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,34-7,46 (m, 9H), 9,17 (m, 1H).

EJEMPLO 135

Ácido 4-{[5-acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico

Obtenido en forma de un sólido (29%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111.

p.f. 250,7- 251,6ºC.

δ(DMSO-d_6): 0,43-0,53 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 9,21 (s, 1H), 12,8 (s a, 1H).

EJEMPLO 136

5-Acetil-2-isopropil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y ácido 1-naftalenoborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 246,3- 246,9ºC.

δ($CDCl_3$): 1,31 (s, 3H), 1,47 (d, 6H), 5,42 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

EJEMPLO 137

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (54%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 200,9- 201,6ºC.

δ($CDCl_3$): 1,43 (d, 6H), 1,82 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,56 (m, 3H), 7,42 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

EJEMPLO 138

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (41%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 173,1- 173,5ºC.

δ($CDCl_3$): 1,43 (d, 6H), 1,76 (s, 3H), 5,34 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 8,17 (s, 1H).

EJEMPLO 139

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (80%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 191,7- 192,2ºC.

δ($CDCl_3$): 1,43 (d, 6H), 1,75 (s, 3H), 5,34 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 8,17 (s, 1H).

EJEMPLO 140

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (79%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y ácido 3,5-diclorofenilborónico y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 201,1- 202,3ºC.

δ($CDCl_3$): 1,43 (d, 6H), 1,79 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,41 (m, 5H), 8,21 (s, 1H).

EJEMPLO 141

Ácido 4-[(5-acetil-2-isopropil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Obtenido en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111.

p.f. 266,6- 267,5°C.

δ(DMSO-d_3): 1,34 (d, 6H), 1,86 (s, 3H), 5,23 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).

EJEMPLOS 142-145

5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

3-[(5-Acetil-2-isopropil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

5-Acetil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-2-isopropil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
142	366	9,6
143	382	10,0
144	373	9,2
145	378	8,6

EJEMPLO 146-150

5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-one

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-one

3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 49 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del

Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de retention se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
146	368	7,8
147	384	8,3
148	375	7,5
149	380	6,5
150	384	8,5

EJEMPLOS 151-155

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)piridazin-3(2*H*)-ona

3-{[5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzonitrilo

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 51 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
151	386	8,1
152	402	8,5
153	393	7,8
154	398	6,8
155	402	8,7

59

EJEMPLOS 156-160

3-{[5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

3-{[5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 53 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
156	437	9,0
157	424	9,3
158	419	9,8
159	412	10,2
160	429	10,6

EJEMPLO 161-162

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 55 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
161	421	8,4
162	408	8,8

EJEMPLOS 163-168

3-{[5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzamida

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-2-isopropilpiridazin-3(2*H*)-ona

3-{[5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzonitrilo

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-isopropilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)-2-isopropilpiridazin-3(2*H*)-one

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)-2-isopropilpiridazin-3(2*H*)-one

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 57 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
163	409	8,4
164	396	8,8
165	391	9,3
166	383	9,7
167	400	10,1
168	400	10,1

EJEMPLOS 169-170

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}-benzonitrilo

261

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 59 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
169	403	9,4
170	421	8,4

EJEMPLOS 171-175

3-{[5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

3-{[5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2*H*)-one (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 21.

Tabla 21

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
171	411	8,3
172	398	8,6
173	393	9,3
174	386	9,6
175	403	10,1

EJEMPLO 176

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (50 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y 4-aminofenilmetanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto final se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, hexano-acetato de etilo)

p.f. 161,0-162,1

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,73 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,33 (m, 3H), 8,20 (s, 1H).

EJEMPLOS 177-180

3-{[5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

3-{[5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-[(2-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
177	395	7,7
178	377	8,8
179	370	9,1
180	386	9,5

EJEMPLO 181

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida (43 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 31 y 4-aminofenilmetanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto final se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, hexano-acetato de etilo)

p.f. 154,3-156,0

163

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,08 (m, 4H), 7,33 (m, 4H), 8,16 (s, 1H).

EJEMPLO 182

4-{[5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

Obtenido (80 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 31 y 4-aminobenzonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

p.f. 207,3-208,4

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,86 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

EJEMPLOS 183-186

3-{[5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida

3-{[5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-one

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 31 y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 49. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
183	395	7,6
184	377	8,7
185	370	9,0
186	386	9,4

EJEMPLO 187

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(1-naftil)piridazin-3(2*H*)-one

Obtenido en forma de un sólido (83%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 63 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 418 $(M+1)^+$

364

Tiempo de retención: 10,0 min

EJEMPLOS 188-227

5-Acetil-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-one

5-Acetil-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-cloro-6-metilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,3-dimetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-on

5-Acetil-4-[(2,5-dimetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoro-5-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-one

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-3-metilbenzoico

5-Acetil-4-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-cloro-benzoico

5-Acetil-4-[(2-cloro-5-nitrofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(7-hidroxi-1-naftil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-4-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-5-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-5-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxi-4-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-etoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxi-5-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-1-naftonitrilo

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-5-nitronbezoico

5-Acetil-2-etil-4-[(3-mercaptofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-3-metoxi-benzoico

5-Acetil-2-etil-4-{[3-(1-hidroxietil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-{[3-(hidroximetil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-3-hidroxi-benzoico

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(1-hidroxietil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-one

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y la correspondiente anilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 24.

Tabla 24

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
188	370	9,1
189	403	9,9
190	386	9,5
191	382	9,7
192	366	9,4
193	393	9,3
194	362	9,6
195	370	9,0
196	382	9,7
197	370	9,1
198	397	9,2
199	366	9,4
200	370	9,1
201	413	9,5
202	370	9,2
203	382	9,9
204	382	9,8
205	392	8,4
206	403	10,0

207	412	8,4
208	413	9,6
209	400	8,9
210	384	8,7
211	395	8,7
212	384	8,7
213	395	8,6
214	409	9,3
215	418	9,8
216	378	9,4
217	378	9,4
218	409	9,4
219	423	8,8
220	366	8,5
221	398	9,5
222	408	8,4
223	378	8,2
224	384	7,8
225	394	7,8
226	378	8,2
227	394	9,1

EJEMPLO 228

5-Acetil-4-[(2,6-dimetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2,6-dimetilanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (5 h a temperatura ambiente, 58% de rendimiento).

p.f. 187,8-188,9°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1,36 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,23 (s, 6H), 4,30 (q, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,34 (m, 5H), 7,68 (s, 1H).

EJEMPLO 229

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(2-hidroxietil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2-(4-aminofenil)etanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (3,5 h a temperatura ambiente, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, 71% de rendimiento).

p.f. 145,8-146,6°C.

δ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 8,18 (s, 1H).

EJEMPLO 230

5-Acetil-2-etil-4-[(4-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 4-nitrofenilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (69 h a temperatura ambiente, 73% de rendimiento).

p.f. 209,8-210,7°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 8,08 (d, 2H), 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 231

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 4-aminobenzonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (20 h a temperatura ambiente, 80% de rendimiento).

p.f. 204,1-204,5°C.

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,58 (d, 2H), 8,61 (s, 1H).

EJEMPLO 232

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-aminobenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1 h a temperatura ambiente, 90% de rendimiento).

p.f. 215,8-216,7°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

EJEMPLO 233

5-Acetil-2-etil-4-[[2-(hidroximetil)fenil]amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y (2-aminofenil)metanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1,5 h a temperatura ambiente, 48% de rendimiento).

p.f. 152,8-153,9ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,52 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 234

2-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. 1997, *40*, 1417) y 2-aminobenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (2 h a temperatura ambiente, 61% de rendimiento).

p.f. 185,5-186,8ºC.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

EJEMPLO 235

2-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. 1997, *40*, 1417) y 2-aminobencenosulfonamida según el procedimiento del Ejemplo 49. (96 h a temperatura ambiente, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, 35% de rendimiento).

p.f. 120,0-122,7ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,70 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

EJEMPLO 236

2-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. 1997, *40*, 1417) y 2-aminobenzonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (6 días a temperatura ambiente, 16% de rendimiento).

p.f. 169,7-170,2ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,69 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).

EJEMPLO 237

5-Acetil-4-[(2,6-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2,6-diclorofenilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (6 días a 60ºC, 12% de rendimiento).

p.f. 233,6-234,4ºC.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 9,03 (s, 1H).

EJEMPLO 238

5-Acetil-2-etil-4-[(2-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2-nitrofenilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (4 días a 50ºC, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, 50% de rendimiento).

p.f. 151,2-153,0ºC.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 239

5-Acetil-4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2-amino-4-clorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (2 h a temperatura ambiente, 91% de rendimiento).

p.f. 239,4-240,7ºC.

δ(DMSO-d6): 1,31 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

EJEMPLO 240

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 4-amino-2-clorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (2 h a temperatura ambiente, 80% de rendimiento).

p.f. 207,1-207,6ºC.

δ(DMSO-d6): 1,31 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

EJEMPLO 241

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-aminobencenosulfonamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (3 h a temperatura ambiente, 87% de rendimiento).

p.f. 192,0-194,2ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,74 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 6H), 9,14 (s, 1H).

EJEMPLO 242

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-1-naftoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-aminonaftaleno-1-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 54% de rendimiento).

p.f. 258,1-260,2ºC.

δ(DMSO-d6): 1,36 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,93 (d,1H), 9,19 (s, 1H), 13,05 (s a, 1H).

EJEMPLO 243

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-metoxibenzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-amino-4-metoxibenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1 h a temperatura ambiente, 66% de rendimiento).

p.f. 246,1-247,5ºC.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,1-7,5 (m, 6H), 7,59 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,52 (s, 1H).

EJEMPLO 244

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-metoxi-benzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-amino-2-metoxibenzoico

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (30 h a temperatura ambiente, 83% de rendimiento).

p.f. 210,9-211,6°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 12,28 (s a, 1H).

EJEMPLO 245

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 4-amino-2-fluorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1 h a temperatura ambiente, 83% de rendimiento).

p.f. 241,8-242,6°C.

δ(DMSO-d6): 1,32 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

EJEMPLO 246

5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 2-amino-4-fluorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 88% de rendimiento).

p.f. 190,1-190,5°C.

δ(DMSO-d6): 1,19 (t, 3H), 1,49 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,0-7,4 (m, 5H), 8,36 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

EJEMPLO 247

5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxi-1-naftil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 5-amino-2-naftol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1,5 h a temperatura ambiente, 76% de rendimiento).

p.f. 235,5-236,7°C.

δ(DMSO-d6): 1,21 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

EJEMPLO 248

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-fluoro-2-metilanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1 h a temperatura ambiente, 68% de rendimiento).

p.f. 189,3-190,6°C.

δ(DMSO-d6): 1,35 (t, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,74 (s, 1H).

EJEMPLO 249

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-1-naftil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 1-amino-2-naftol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (4 h a temperatura ambiente, 52% de rendimiento).

p.f. 231,2-235,2°C.

δ(DMSO-d6): 1,15 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

EJEMPLO 250

5-Acetil-2-etil-4-[(5-hidroxi-1-naftil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 5-amino-1-naftol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 24% de rendimiento).

p.f. 234,8-235,9°C.

δ(DMSO-d6): 1,18 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,2-7,5 (m, 8H), 8,0 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

EJEMPLO 251

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-3-fluoro-benzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-amino-3-fluorobenceno-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (6 días a temperatura ambiente, 78% de rendimiento).

p.f. 238,1-240,9°C.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,14 (s a, 1H).

EJEMPLO 252

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N,N*-dimetilbenzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-amino-*N,N*-dimetilbenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 80% de rendimiento).

p.f. 190,1-190,5ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 6H), 9,05 (s, 1H).

EJEMPLO 253

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N*-metilbenzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-aminobenzolimetilamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 74% de rendimiento).

p.f. 195,1-195,6ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,2-7,6 (m, 8H), 8,35 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

EJEMPLO 254

5-Acetil-2-etil-4-[(4-nitro-1-naftil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 1-amino-4-nitronaftaleno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (2 h en horno de microondas, 11% de rendimiento).

p.f. 185,2-185,8ºC.

δ(DMSO-d6): 1,37 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

EJEMPLO 255

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-fluorobenzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-amino-2-fluorobenzoico

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (20 h a temperatura ambiente, 72% de rendimiento).

p.f. 235,7-236,2°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,96 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,71 (t, 1H), 9,27 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

EJEMPLO 256

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-3-clorobenzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y ácido 4-amino-3-clorobenzoico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (15 días a temperatura ambiente, 35% de rendimiento).

p.f. 197,5-198,2°C.

δ(DMSO-d6): 1,19 (t, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,69 (s, 1H).

EJEMPLO 257

5-Acetil-4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 3-cloro-2-metilanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (1,5 h a temperatura ambiente, 93% de rendimiento).

p.f. 219,7-220,5°C.

δ(DMSO-d6): 1,35 (t, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 6H), 8,81 (s, 1H).

EJEMPLO 258

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenol-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417) y 4-aminobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (24 h a temperatura ambiente, 61% de rendimiento).

p.f. 177,8-179,1°C.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,07 (dd, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,80 (dd, 2H), 9,24 (s, 1H).

EJEMPLO 259

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-5-cloro-2-metoxibenzoico

Obtenido en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (8 días a 50ºC, 30% de rendimiento).

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,6-12,8 (s a, 1H).

EJEMPLO 260

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-metilbenzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-amino-4-metilbenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (2 h a temperatura ambiente, 78% de rendimiento).

p.f. 236,1-237,9ºC.

δ(DMSO-d6): 1,36 (t, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

EJEMPLO 261

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-clorobenzamida

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 3-amino-4-clorobenzamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (48 h a temperatura ambiente, 27% de rendimiento).

p.f. 219,2-220,1ºC.

δ(DMSO-d6): 1,34 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 262

5-Acetil-4-[(4-cloro-1-naftil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y 1-amino-4-cloronaftaleno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (4 h a temperatura ambiente, 80% de rendimiento).

p.f. 191,0-192,3ºC.

δ(DMSO-d6): 1,29 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

EJEMPLO 263 LAS37729

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. **1997**, *40*, 1417) y 2,4,6-trifluoroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (19 h a 50°, 33% de rendimiento).

p.f. 200,2-201,0°C.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,71 (s, 1H).

EJEMPLO 264

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. **1997**, *40*, 1417) y 3,4,5-trifluoroanilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 (16 h a 50°C, 56% de rendimiento).

p.f. 203,0-203,8°C,

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,00 (dd, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 9,09 (s, 1H).

EJEMPLO 265

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-clorobenzoico

Se añadió en porciones ácido 3-amino-4-clorobenzoico (95 mg, 0,55 mmol) a una solución agitada de 80 mg (0,28 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem*. 1997, *40*, 1417) en etanol (2 ml). La mezcla resultante se irradió en horno de microondas durante 3 horas a 120°C. El producto final se recogió por filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg, 44% de rendimiento).

p.f. 254,6-255,9°C.

δ(DMSO-d6): 1,36 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,59 (d,1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,21 (s a, 1H).

EJEMPLO 266

5-Acetil-4-{[4-(aminometil)fenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Se añadió en porciones éster *terc*-butílico del ácido (4-aminobencil)carbámico (Gallo-Rodriguez, C et al *J. Med. Chem.* 1994, 37(5), 636-46) (116 mg, 0,52 mmol) a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) en etanol (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado así formado se recogió por filtración y se lavó con dietiléter. Después, se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,23 mL, 3,03 mmol). La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió algo más de diclorometano y esta solución se lavó con una solución saturada de K_2CO_3 hasta pH 6. La fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó, proporcionando 70 mg (54% de rendimiento) del compuesto del epígrafe.

p.f. 138,9-139,3ºC.

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,99 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,30 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,21 (s, 1H).

EJEMPLO 267

5-Acetil-4-[[4-(2-aminoetil)fenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (84%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 1417) y éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-aminofenil)etil]carbámico (Dannhardt, G. *et al*, *Archiv der Pharmazie*, 2000, 333(8), 267-74) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 266.

p.f. 71,8-72,5ºC.

δ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,91 (s a, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

EJEMPLO 268

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Obtenida en forma de un sólido (17%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 168,7-169,1ºC.

δ(DMSO-d6): 1,33 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 9,06 (s, 1H).

EJEMPLO 269

Ácido 1-etil-5-[(3-fluorofenil)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadieron formiato de amonio (270 mg, 4,27 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (55 mg) a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la preparación 65 (0,5 g, 1,43 mmol) en 35 ml of etanol, y la mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celita y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,42 g, 84% de rendimiento).

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$

$\delta(CDCl_3)$: 1,42 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,21-7,58 (m, 6H), 8,02 (s, 1H).

EJEMPLO 270

Ácido 5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se agitó expuesta al aire a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 64 (1,57 g, 6,1 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1,24 g, 7,9 mmol), acetato cúprico anhidro (1,66 g, 9,15 mmol), trietilamina (1,20 ml, 8,5 mmol) y tamices moleculares activados (5 g, 4 Å) en diclorometano seco (75 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de SiO_2 y se eluyó con diclorometano. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 380 mg del producto final (19% de rendimiento).

LRMS: m/Z 370 $(M+1)^+$

Tiempo de retención: 8,3 min

EJEMPLO 271

1-Etil-5-[(3-fluorofenil)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Se añadió carbonato de potasio anhidro (157 mg, 0,40 mmol) a una solución agitada del compuesto del epígrafe del Ejemplo 270 (140 mg, 0,40 mmol) en 6 ml de DMF seca, y la mezcla se agitó durante un rato. Finalmente, se añadió yoduro de metilo (157 mg, 1,11 mmol) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió algo de agua hasta que apareció un sólido. Se recogió por filtración y se lavó con agua fría, proporcionando el compuesto del epígrafe (120 mg, 83% de rendimiento).

p.f. 187,4-188,3ºC.

$\delta(DMSO\text{-}d_6)$: 1,34 (t, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,34 (m, 6H), 9,25 (s, 1H).

EJEMPLOS 272-273

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de isopropilo

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 270 y el correspondiente agente de alquilación siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 271. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 25.

Tabla 25

EJEMPLO	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	Tiempo de retención (min)
272	412	10,4
273	398	10,1

EJEMPLO 274

5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo

Obtenido (20%) a partir del producto del epígrafe del Ejemplo 270 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 271.

p.f. 181,8-182,4°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1,43 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,36 (m, 11H), 7,92 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención y los procedimientos para su preparación.

COMPOSICIÓN EJEMPLO 1

Preparación de comprimidos

Formulación:

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

Estearato de magnesio	1,5 mg

Usando una mezcladora, se combinan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión usando un compactador de cilindros dando un material comprimido con aspecto de copos. El material comprimido con aspecto de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añade una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezclan. El producto mezclado se somete a una máquina de comprimidos dotada de un sistema de troquel/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos con un peso unitario de 150 mg.

COMPOSITION EJEMPLO 2

Preparación comprimidos recubiertos

Formulación:

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

Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua, preparando una solución aglomerante. Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se pulveriza la solución aglomerante sobre la mezcla anterior produciendo gránulos. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio a los gránulos así obtenidos y se mezcla. La mezcla así obtenida se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada de un sistema bicóncavo de troquel / punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos con 150 mg de peso unitario. Por separado, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de

polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento, proporcionando comprimidos recubiertos con una película, con un peso unitario de 154,5 mg.

COMPOSICIÓN EJEMPLO 3

Preparación de cápsulas

Formulación:

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

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y luego se llena en 5.000 cápsulas de gelatina.

COMPOSICIÓN EJEMPLO 4

Preparación de una crema

Formulación:

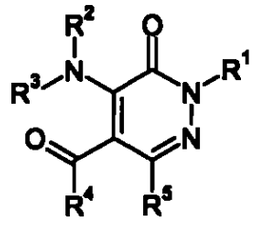
Compuesto de la presente invención	1 %
Alcohol cetílico	3 %
Alcohol estearílico	4 %
Monoestearato de glicerilo	4 %
Monoestearato de sorbitán	0,8 %
Monoestearato de sorbitán POE	0,8 %
Vaselina líquida	5 %
Metilparabeno	0,18 %
Propilparabeno	0,02 %
Glicerina	15 %
Agua purificada, c.s.p.	100 %

Se prepara una crema en forma de una emulsión aceite en agua con los ingredientes enumerados antes usando procedimientos convencionales.

282

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado de acilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, monoalquilcarbamoílo o dialquilcarbamoílo;
- un grupo alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoílo o mono- o di-alquilcarbamoílo;
- o un grupo de fórmula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y R^6 representa:

- un grupo cicloalquilo;
- un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamoílo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R^2 representa un sustituyente seleccionado de R^1 y un grupo alquilo, que está sustituido con un grupo hidroxicarbonilo o alcoxicarbonilo.

cada uno de R^3 y R^5 representa, independientemente, un grupo arilo monocíclico o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquileno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo o mono- o di-alquilcarbamoílo;
- y grupos fenilo, hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamoílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R^4 representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxi, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino;
- un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo y mono- o di-alquilcarbamoílo;
- o un grupo de fórmula

$$-(CH_2)_n-R^6$$

en la que n y R^6 son como se han definido anteriormente

con la condición de que, cuando R^2 es H y R^3 y R^6 son fenilo no sustituido, R^1 no es metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno y/o 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino y dialquilamino; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y R^6 es un anillo de fenilo, cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado no sustituido, o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0 ó 1 y R^6 es ciclopropilo, fenilo o piridilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alcoxicarbonilo; carbamoílo; un grupo alquilo C_1-C_4 lineal que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0 y R^6 es un anillo de fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, acilo, alcoxi, alquiltio y alcoxicarbonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal no sustituido o un anillo de fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, acilo, alcoxi, alquiltio y alcoxicarbonilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo fenilo o naftilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, acilamino, aminosulfonilo, carbamoílo, trifluorometoxi, alquilenodioxi, alquilo y alquileno, estando dichos grupos alquilo y alquileno opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con un grupo seleccionado de hidroxi, oxo, fenilo, amino e hidroxicarbonilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; hidroxi; alcoxi; amino; monoalquilamino; dialquilamino; un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con grupos hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino; o un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$, en la que n es 0, 1 ó 2 y R^6 es un grupo fenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^4 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, metoxi, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado no sustituido y fenilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, monalquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido y un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo y nitro.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.
5-Acetil-2-etil-4-[(3-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[[4-(metiltio)fenil]amino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(4-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[[4-(dimetilamino)fenil]amino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(2-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-([3-(trifluorometoxi)fenil]amino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-([2-(trifluorometil)fenil]amino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2,5-dimetoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoro-3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(5-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-({5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoico

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Butiril-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(naft-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

4-({5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(2-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-metil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-bencil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1-naftilamino)-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona

5-acetil-4-{[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[*N*-metil-*N*-fenilamino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(4-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Éster etílico del ácido 4-(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-fluorobenzoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-hidroxibenzoico

5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

5-Acetil-2-etil-4-{[3-(metiltio)fenil]amino}-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido {4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acético

5-Acetil-4-[4-(*terc*-butilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida

Ácido 4-{4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}-4-oxobutanoico

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N*-butilbencenosulfonamida

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

N-{4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acetamida

Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-{[5-acetil-2-etil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona

5-Butiril-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenil-2-propilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-butil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-butil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[*N*-(3,5-diclorofenil)-*N*-(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[bis(3-metilsulfanilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[bis-(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona

4-{*N*-(5-Acetil-2-etil-6-(4-metilsulfinilfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-*N*-[4-(metoxicarbonil)fenil]amino}benzoato de metilo

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

Ácido 4-[(5-Acetil-2-metil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro piridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

5-Acetil-4-(1-naftilamino)-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona

289
94

5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Benzoil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-metilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído
5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilato de metilo
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(dimetilamino)etil]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-ciclobutil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)(2-hidroxietil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
N-(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-(3-clorofenil)urea
4-[(3-Clorofenil)amino]-5-[(dimetilamino)acetil]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-{[2-etil-5-(metoxiacetil)-6-fenil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoico
5-[(3-Cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
Ácido 5-[(3-cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico
Ácido 3-{4-acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoico
3-{4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzonitrilo
N-(3-{4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}fenil)urea
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

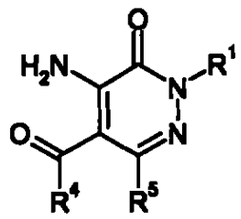
12. Un compuesto según la reivindicación 11, que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-({5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}amino)benzoico
5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico

290
292

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona
5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

13. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y en el que R^2 es H, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (II) correspondiente



(II)

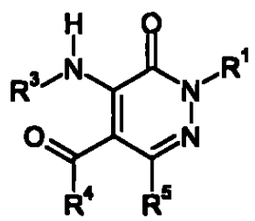
en la que R^1, R^4 y R^5 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 10, y el ácido borónico (IIIa) correspondiente

R^3-B(OH)$_2$

(IIIa)

en la que R^3 es como se define en las reivindicaciones 1 y 6.

14. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y en la que R^2 es arilo o arilo sustituido, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IV) correspondiente:



(IV)

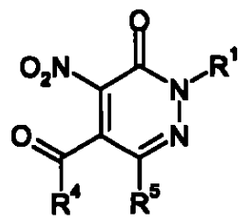
en la que R^1, R^3, R^4 y R^5 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 10, y el ácido borónico (IIIb) correspondiente

$$R^2\text{-}B(OH)_2$$

(IIIb)

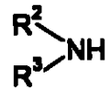
en la que R^2 es un grupo arilo o arilo sustituido.

15. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-nitropiridazin-3(2*H*)-ona (V) correspondiente:



(V)

en la que R^1, R^4 y R^5 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 10, y la amina (VI) correspondiente



(VI)

en la que R^2 yR^3 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 6.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse por la inhibición de fosfodiesterasa 4.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 combinado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse por la inhibición de fosfodiesterasa 4.

19. Uso según la reivindicación 18, en el que el estado patológico es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

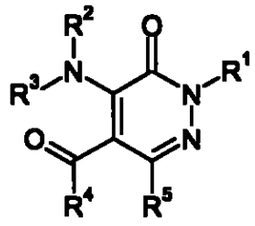
20. Un procedimiento para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse por la inhibición de fosfodiesterasa 4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

21. Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que el estado patológico es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

293
295

RESUMEN

Se describen nuevos derivados de piridazin-3(2*H*)-ona que tienen la estructura química de fórmula general (I)



(I)

así como procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como inhibidores de fosfodiesterasa 4.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 95,348
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2004

Radicacion : 04112758 00000000 Folios: 296
Fecha (AMD): 2004-11-09 16:41:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

294
296

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758693	02/11/2004	41,143,500.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 11194-841-002-7

345

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04112758 00000000 Folios 296
Fecha (AMD): 2004-11-09 16:41 34
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN / **MODELO DE UTILIDAD**	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
Descripción de la invención	( )	( )
Dibujos de ser estos pertinentes. X	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )

Firma Responsable

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

296

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

10887

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-112758**
	Solicitud internacional	**PCT/EP03/05056**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-12-16**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- En caso que el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser presentados junto con su traducción.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 26 NOV. 2004

26 NOV 2004

297

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
ALMIRALL PRODESFARMA

11149

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-112758**
	Solicitud internacional	**PCT/EP03/05056**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-12-16**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante oficio No **10887** notificado por fijación en lista de fecha **26 de noviembre de 2004**, requirió al doctor(a) **EMILIO FERRERO** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No **10887** de fecha 26 de noviembre de 2004 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes terminos:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- En caso que el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser presentados con su traducción..

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
10 a DIC. 2004
202063


3 Dic 2004.