

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-127740

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/50 // A61K31/501
A61P11/06.

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO

08022 BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438,019 de Usaquén

20/12/2006.

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 08-127740- 00000-0000

Tel: 2828-12-20 1/25472 Dep. 2828 NUL-CHREACIONES

Tel. 11 PATENTE

Eje: 370 FASE NACIONAL

Ad: 411 PRESENTACION

Form: 367

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA,**
S.A.

 sociedad constituida y existente bajo las
leyes de España.

 Dirección: Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona
España

 Domicilio: 08022 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: 211 86 50

 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. Nuria AGUILAR IZQUIERDO
C/Espronceda 31-37
Esc. 2 4º 3a
08005 Barcelona
España

 3. Vittorio DAL PIAZ
Via Poggio Ugolino 7/A
50015 Impruneta
Italia

 5. Wenceslao LUMERAS AMADOR
C/Camprecios 19, Esc. B. 1ª1a
08980 Sant Just Desvern
España

 7. Graham WARRELOW
C/Bordi i Fontesta 45-47, 7 1a,
08017 Barcelona
España

 2. Marta CARRASCAL RIERA
C/Pavia 72-74
Esc. B, 2º 1a
08022 Barcelona
España

 4. Jordi GRACIA FERRER
Plaza de las Navas, 5, 4º 2a
08004 Barcelona
España

 6. Maria del Carmen MASDEU MARGALEF
C/Joan Gamper 22-24
Atico 5º
08014 Barcelona
España

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006712

 Fecha: 21 de junio de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/123693 A1

 Fecha: 29 de diciembre de 2005

6

Título (54)
NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 237/24
A61K31/50 // A61K31/501
A61P11/06.

2

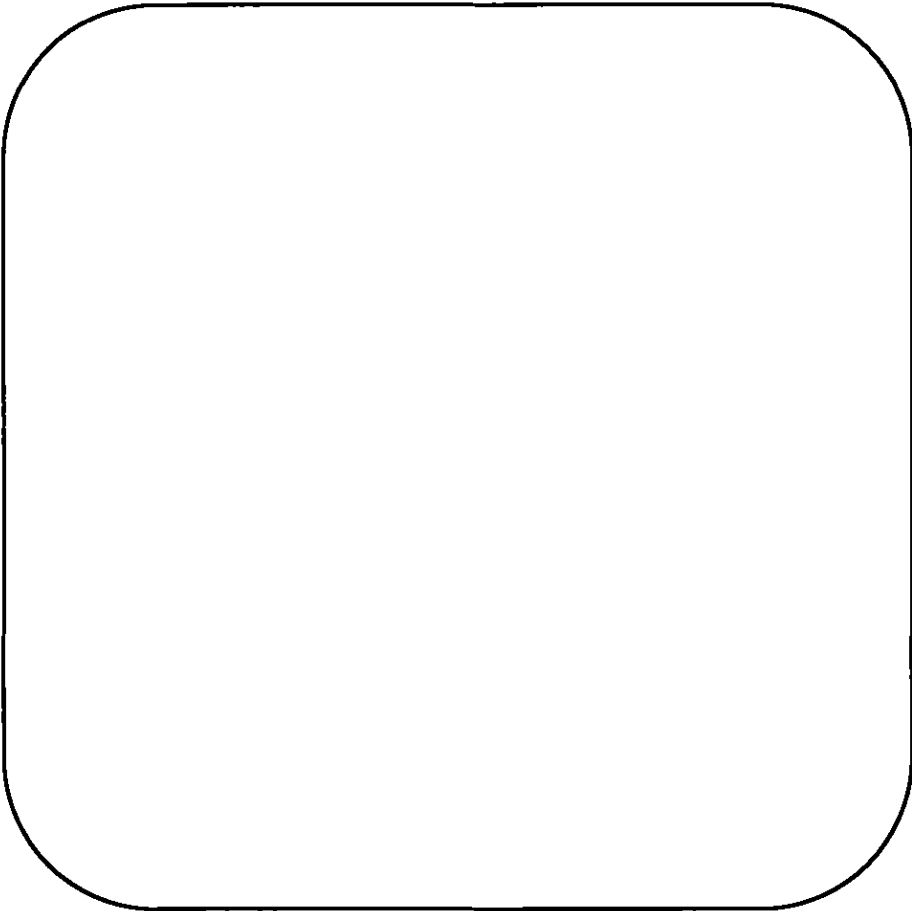
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>ES</u>	<u>21 de junio de 2004</u>	<u>P200401512</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>06-94.106</u>	Fecha: <u>11 de Diciembre de 2006</u>
----------	--	--

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.oo.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	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.
☐	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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

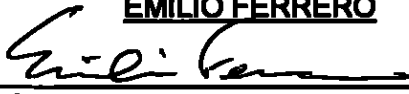
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

21

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/123693. A1
2. ☒ Extracto de publicación.

7634

CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

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) pro-
piedad 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 or-
den 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 de-
pósito de nombres comerciales y enseñas; su re-
novación, traspaso, cambio de nombre o domi-
cilio, cancelación voluntaria, y el registro de li-
cencias de uso de esos derechos; b) las acciones
de oposición, cancelación, nulidad, medidas cau-
telares, concesión de licencias y en general los
juicios civiles, penales, administrativos o conten-
cioso-administrativos relacionados con estos de-
rechos; 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, reci-
bir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar
apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999.....

en Barcelona, España.....

110 MAY
AND COME

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

5

11144
6921

6

For patents, designs, trademarks, service marks,
commercial names, ensigna.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fabri-
ca y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

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, GONZA-
LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, do-
m domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Co-
lombia, Power of Attorney to obtain
the registration of patent applications

and to obtain the protection of my (our) indus-
trial property, for which purpose we authorize
the said attorneys to represent us before any
authorities or persons, with or without jurisdic-
tion, specially those administrative, administra-
tive contentious and judicial, in all matters con-
cerning the following: a) Obtainment of patents,
models and designs; the registration of trade-
marks, collective and service marks; the deposit
of commercial names and ensigns; its renewal,
modification of name or domicile, volun-
tary cancellation, and the registration of licen-
ces of use of the above rights; b) actions of op-
position, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses, and in general the civil, pe-
nal and administrative suits relating to those
rights; and that in all the above mat-
ters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys-in-
fact in or out of Court.

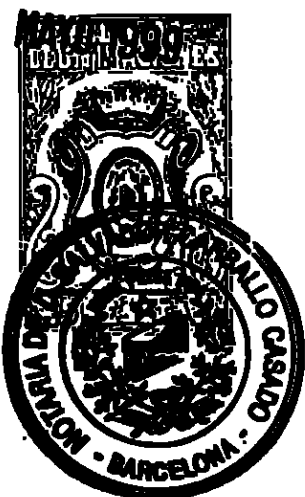
Given and signed this 14th day of May 1999.....

in Barcelona - Spain.....

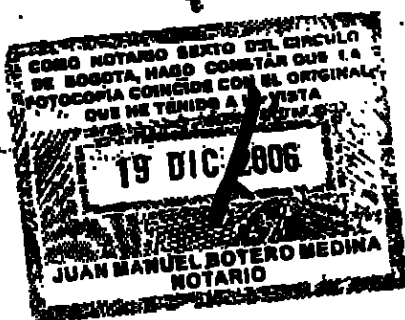
LEGALIZATION

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 Reglamento 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 día de hoy:-----
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999

17



A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Salvador Carballo Casado.



Consular legalization is necessary.

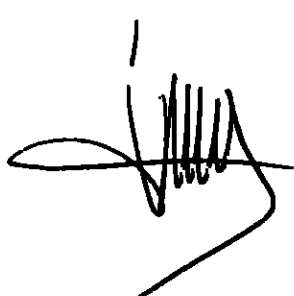
NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6



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.



Barcelona, 25 de mayo de 1999

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el suscrito SEBASTIÁN GARCÍA GONZÁLEZ es el titular de la CNS-05-TEMP-314-17 del Cédulo de Notarías de Colombia, y que la firma y sello que en el documento transcrito como suyo figura es la suya y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que lleva en el presente Consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Impuesto de Timbre US\$ 7.00
Derechos Consulares US\$ 15.00

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
REPÚBLICA DE COLOMBIA, CONSIDERANDO
QUE HE TEMIDO A LA VISTA
19-048-200X
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

JOSE NORRIS MUNOZ
Consul General

OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES

1262202
Koe 2105

SEMA AGENTE EN EL
DEPARTAMENTO DE SIMPENA
LAS ELACIONES INDICADAS

13 DE AGOSTO
ESTADO SAULIMAN DE LA

59 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 CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
19 DIC: 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PASADU DE GRACIA, 2 4º, 8º
08007 - BARCELONA

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil "ALMIRALL PRODEFARMA, 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.

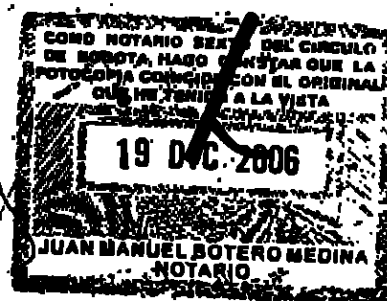
Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente 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 nueve. ¶

JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General



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

Almirell Rodriguez
COW 111948010033

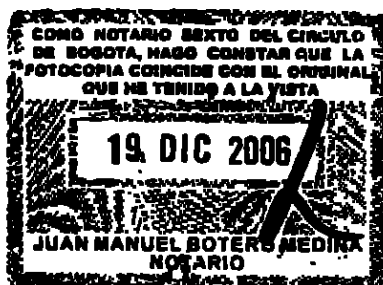
...SISTEMAS DE RELACIONES
EXTERNALES

Nº 2222
Firma aparece en el
cuadro de la
funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUN -4 PM 12:18

DEFE DE LEALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ



8

CAVELIER
ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CALLE 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (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 PRODESARMA, 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, Abogado 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 otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



de Bogotá

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Señalé de Bogotá D. C. 22 JUN. 2000

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparació(eron) personalmente,

[Firma]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

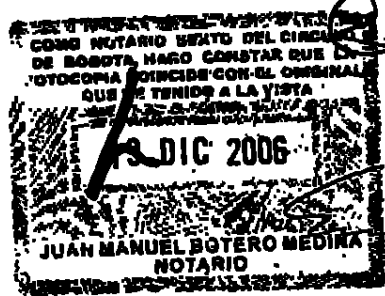
2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

832 - 51929

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 fe de lo cual se firma esta diligencia.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123693 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 237/24**,
401/12, 409/14, 401/14, 405/14, 495/04, 471/04, A61K
31/50, 31/501, A61P 11/06

22-24, Atico 5^a, E-08014 Barcelona (ES). WARHEL-
LOW, Graham [ES/ES]; C/Bori i Fontesta 45-47,7 1a,
E-08017 Barcelona (ES).

(21) International Application Number:
PCT/RP2005/006712

(74) Agents: BOEHMERT & BOEHMERT et al.; Andreas
Winkler, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE).

(22) International Filing Date: 21 June 2005 (21.06.2005)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200401512 21 June 2004 (21.06.2004) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-
RALL PRODESFARMA, S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-
eral Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AGUILAR
IZQUIERDO, Nuria [ES/ES]; C/Espronceda 31-37,
Esc. 2 4^a 3a, 08005 Barcelona (ES). CARRASCAL
RIERA, Marta [ES/ES]; C/ Pavia 72-74, Esc. B, 2^a 1a,
e-08022 Barcelona (ES). DAL PLAZ, Vittorio [IT/IT];
Via Poggio Ugolino 7/A, I-50015 Impruneta (IT). GRA-
CIA FERRER, Jordi [ES/ES]; Plaza de las Navas, 5, 4^a
2a, E-08004 Barcelona (ES). LUMERAS AMADOR,
Wenceslao [ES/ES]; C/Camprecios 19, Esc. B, 1^a 1a,
F-08960 Sant Just Desvern (ES). MASDEU MAR-
GALEF, Maria del Carmen [ES/ES]; C/Juan Gamper

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDAZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PDE4 INHIBITORS

(57) Abstract: The invention relates to new therapeutically useful pyridazin-3(2H)-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 and suppression of related pathological conditions, diseases and disorders, in particular asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, topic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

WO 2005/123693 A1

10

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

The present invention relates to new therapeutically useful pyridazin-3(2H)-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 (TNF α). 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 98/45266, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/48184, WO 97/05105, WO 96/40636, WO03/097813, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693859, US 5679698, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 or H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325.

21

A few compounds having the capacity to selectively inhibit phosphodiesterase 4 are in active development. Examples of these compounds are clemastine, roflumilast, mesopram and pumafentrine.

5 The international applications WO03/097613 A1, WO2004/058729 A1 and WO 2005/049581 describe pyridazin-3(2H)-one derivatives as potent and selective inhibitors of PDE4. We have now found that the compounds of formula (I) described in more detail below have surprising and particularly advantageous properties.

10

It is known that the clinical development in man of early PDE4 inhibitors such as rolipram has been hampered by the appearance of side effects such as nausea and vomiting at therapeutic plasma levels (Curr. Pharm. Des. 2002, 8,1255-86). The compounds described in the present invention are potent and selective PDE4 inhibitors which are
15 hydrolyzed systemically. This particular property provides the compounds with a high local activity and little or no systemic action, avoiding or reducing the risk of unwanted systemic side effects, and makes them useful for 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.

20

The compounds of the present invention can also be used in combination with other drugs known to be effective in the treatment of these diseases. For example, they can be used in combination with steroids or immunosuppressive agents, such as cyclosporin A, rapamycin, T-cell receptor blockers, β 2-adrenergic agonists or antagonists of M3
25 muscarinic receptors. 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.

30

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.
35

12

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.

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



wherein

R¹ represents:

- 15
- a hydrogen atom;
 - an alkyl, alkenyl or alkynyl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;

20

R² represents a monocyclic or polycyclic heteroaryl 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, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups
 - phenyl, hydroxy, hydroxycarbonyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxy, cycloalkoxy, nitro, cyano, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, acyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido,
- 25
- 30

13

N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

R² represents a group of formula:

5



wherein

n is an integer from 0 to 6

10 R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups

L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -CO-, -NR²-, -NR²-CO-, -O(CO)NR²-, -NR²(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- and -O(R²O)(PO)O- groups wherein R² is selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl

15 groups

G is selected from hydrogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, arylalkyl and heteroaryl groups said groups being optionally substituted with one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- 20 • alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms; and
- hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido,
- 25 N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

with the proviso that R² is not a hydrogen atom,

30 R⁴ represents a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and phenyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino,

27
1A

hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl groups;
and

- hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

and the pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof

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 the term alkyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 1 to 20 carbon atoms or, preferably 1 to 12 carbon atoms. More preferably alkyl radicals are "lower alkyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl and iso-hexyl radicals.

As used herein, the term alkenyl embraces optionally substituted, linear or branched, mono or polyunsaturated radicals having 1 to 20 carbon atoms or, preferably, 1 to 12 carbon atoms. More preferably alkenyl radicals are "lower alkenyl" radicals having 2 to 8, preferably 2 to 6 and more preferably 2 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that the alkenyl radicals are mono or diunsaturated.

25
15

Examples include vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl and 4-pentenyl radicals.

As used herein, the term alkynyl embraces optionally substituted, linear or branched, mono or polyunsaturated radicals having 1 to 20 carbon atoms or, preferably, 1 to 12 carbon atoms. More preferably, alkynyl radicals are "lower alkynyl" radicals having 2 to 8, preferably 2 to 6 and more preferably 2 to 4 carbon atoms. In particular, it is preferred that the alkynyl radicals are mono or diunsaturated.

Examples include 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne and 3-butyne radicals.

When it is mentioned that alkyl, alkenyl or alkynyl radicals may be optionally substituted it is meant to include linear or branched alkyl, alkenyl or alkynyl radicals as defined above, which may be unsubstituted or substituted in any position by one or more substituents, for example by 1, 2 or 3 substituents. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.

A said optionally substituted alkenyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, substituents on an alkenyl group are themselves unsubstituted.

A said optionally substituted alkynyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, substituents on an alkynyl group are themselves unsubstituted.

A said optionally substituted alkyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, substituents on an alkyl group are themselves unsubstituted. Preferred optionally substituted alkyl groups are unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 fluorine atoms.

15

As used herein, the term alkylene embraces divalent alkyl moieties typically having from 1 to 6, for example from 1 to 4, carbon atoms. Examples of C₁-C₄ alkylene radicals include methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene and hexylene radicals.

5

A said optionally substituted alkylene group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms.

10

When an alkylene radical is present as a substituent on another radical it shall be deemed to be a single substituent, rather than a radical formed by two substituents.

As used herein, the term alkoxy (or alkylalkoxy) embraces optionally substituted, linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of 1 to 10 carbon atoms. More preferred alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having 1 to 6, preferably 1 to 5 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

An alkoxy group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkoxy group are themselves unsubstituted.

Preferred alkoxy radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy and 2-hydroxypropoxy.

As used herein, the term alkylthio embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached to a divalent sulfur atom. More preferred alkylthio radicals are "lower alkylthio" radicals having 1 to 6, preferably 1 to 5 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

An alkylthio group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen

17

atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkylthio group are themselves unsubstituted.

- 5 Preferred optionally substituted alkylthio radicals include methylthio, ethylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, sec-butylthio, t-butylthio, trifluoromethylthio, difluoromethylthio, hydroxymethylthio, 2-hydroxyethylthio and 2-hydroxypropylthio.

- As used herein, the term monoalkylamino embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached to a
10 divalent -NH- radical. More preferred monoalkylamino radicals are "lower monoalkylamino" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

- 15 A monoalkylamino group typically contains an alkyl group which is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a monoalkylamino group are themselves unsubstituted.

- 20 Preferred optionally substituted monoalkylamino radicals include methylamino, ethylamino, n-propylamino, i-propylamino, n-butylamino, sec-butylamino, t-butylamino, trifluoromethylamino, difluoromethylamino, hydroxymethylamino, 2-hydroxyethylamino and 2-hydroxypropylamino.

- 25 As used herein, the term dialkylamino embraces radicals containing a trivalent nitrogen atom with two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached thereto. More preferred dialkylamino radicals are "lower dialkylamino" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms in each
30 alkyl radical.

A dialkylamino group typically contains two alkyl groups, each of which is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms,

hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a dialkylamino group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted dialkylamino radicals include dimethylamino, diethylamino,
 5 methyl(ethyl)amino, di(n-propyl)amino, n-propyl(methyl)amino, n-propyl(ethyl)amino, di(l-propyl)amino, l-propyl(methyl)amino, l-propyl(ethyl)amino, di(n-butyl)amino, n-butyl(methyl)amino, n-butyl(ethyl)amino, n-butyl(l-propyl)amino, di(sec-butyl)amino, sec-butyl(methyl)amino, sec-butyl(ethyl)amino, sec-butyl(n-propyl)amino, sec-butyl(l-propyl)amino, di(t-butyl)amino, t-butyl(methyl)amino, t-butyl(ethyl)amino, t-butyl(n-propyl)amino, t-butyl(l-propyl)amino, trifluoromethyl(methyl)amino,
 10 trifluoromethyl(ethyl)amino, trifluoromethyl(n-propyl)amino, trifluoromethyl(l-propyl)amino, trifluoromethyl(n-butyl)amino, trifluoromethyl(sec-butyl)amino, difluoromethyl(methyl)amino, difluoromethyl(ethyl)amino, difluoromethyl(n-propyl)amino, difluoromethyl(l-propyl)amino, difluoromethyl(n-butyl)amino, difluoromethyl(sec-butyl)amino, difluoromethyl(t-butyl)amino, difluoromethyl(trifluoromethyl)amino,
 15 hydroxymethyl(methyl)amino, ethyl(hydroxymethyl)amino, hydroxymethyl(n-propyl)amino, hydroxymethyl(l-propyl)amino, n-butyl(hydroxymethyl)amino, sec-butyl(hydroxymethyl)amino, t-butyl(hydroxymethyl)amino, difluoromethyl(hydroxymethyl)amino, hydroxymethyl(trifluoromethyl)amino,
 20 hydroxyethyl(methyl)amino, ethyl(hydroxyethyl)amino, hydroxyethyl(n-propyl)amino, hydroxyethyl(l-propyl)amino, n-butyl(hydroxyethyl)amino, sec-butyl(hydroxyethyl)amino, t-butyl(hydroxyethyl)amino, difluoromethyl(hydroxyethyl)amino, hydroxyethyl(trifluoromethyl)amino, hydroxypropyl(methyl)amino, ethyl(hydroxypropyl)amino, hydroxypropyl(n-propyl)amino, hydroxypropyl(l-propyl)amino,
 25 n-butyl(hydroxypropyl)amino, sec-butyl(hydroxypropyl)amino, t-butyl(hydroxypropyl)amino, difluoromethyl(hydroxypropyl)amino, hydroxypropyl(trifluoromethyl)amino.

As used herein, the term hydroxyalkyl embraces linear or branched alkyl radicals having 1
 30 to 10 carbon atoms, preferably 1 to 6 carbon atoms, any one of which may be substituted with one or more hydroxyl radicals.

Examples of such radicals include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl and hydroxyhexyl.

35

As used herein, the term alkoxy carbonyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals each having alkyl portions of 1 to 10 carbon atoms and attached to an oxy carbonyl radical. More preferred alkoxy carbonyl radicals are "lower alkoxy carbonyl" radicals, in which the alkyl moiety has 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

An alkoxy carbonyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkoxy carbonyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted alkoxy carbonyl radicals include methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, n-propoxy carbonyl, i-propoxy carbonyl, n-butoxy carbonyl, sec-butoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl, trifluoromethoxy carbonyl, difluoromethoxy carbonyl, hydroxymethoxy carbonyl, 2-hydroxyethoxy carbonyl and 2-hydroxypropoxy carbonyl.

As used herein, the term monoalkyl carbamoyl embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms and attached to the nitrogen of a -NHCO- radical. More preferred monoalkyl carbamoyl radicals are "lower monoalkyl carbamoyl" radicals in which the alkyl moiety has 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

A monoalkyl carbamoyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a monoalkyl carbamoyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted monoalkyl carbamoyl radicals include methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl, n-propyl carbamoyl, i-propyl carbamoyl, n-butyl carbamoyl, sec-butyl carbamoyl, t-butyl carbamoyl, trifluoromethyl carbamoyl, difluoromethyl carbamoyl, hydroxymethyl carbamoyl, 2-hydroxyethyl carbamoyl and 2-hydroxypropyl carbamoyl.

20

- As used herein, the term dialkylcarbamoyl embraces radicals containing a radical NCO- where the nitrogen is attached to two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms. More preferred dialkylcarbamoyl radicals are "lower dialkylcarbamoyl" radicals having 1 to 6, preferably 1 to 5 and more preferably 1 to 4 carbon atoms in each alkyl radical.

A dialkylcarbamoyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a dialkylcarbamoyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted dialkylcarbamoyl radicals include dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, methyl(ethyl)carbamoyl, di(n-propyl)carbamoyl, n-propyl(methyl)carbamoyl, n-propyl(ethyl)carbamoyl, di(i-propyl)carbamoyl, i-propyl(methyl)carbamoyl, i-propyl(ethyl)carbamoyl, di(n-butyl)carbamoyl, n-butyl(methyl)carbamoyl, n-butyl(ethyl)carbamoyl, n-butyl(i-propyl)carbamoyl, di(sec-butyl)carbamoyl, sec-butyl(methyl)carbamoyl, sec-butyl(ethyl)carbamoyl, sec-butyl(n-propyl)carbamoyl, sec-butyl(i-propyl)carbamoyl, di(t-butyl)carbamoyl, t-butyl(methyl)carbamoyl, t-butyl(ethyl)carbamoyl, t-butyl(n-propyl)carbamoyl, t-butyl(i-propyl)carbamoyl, trifluoromethyl(methyl)carbamoyl, trifluoromethyl(ethyl)carbamoyl, trifluoromethyl(n-propyl)carbamoyl, trifluoromethyl(i-propyl)carbamoyl, trifluoromethyl(n-butyl)carbamoyl, trifluoromethyl(sec-butyl)carbamoyl, difluoromethyl(methyl)carbamoyl, difluoromethyl(ethyl)carbamoyl, difluoromethyl(n-propyl)carbamoyl, difluoromethyl(i-propyl)carbamoyl, difluoromethyl(n-butyl)carbamoyl, difluoromethyl(sec-butyl)carbamoyl, difluoromethyl(t-butyl)carbamoyl, difluoromethyl(trifluoromethyl)carbamoyl, hydroxymethyl(methyl)carbamoyl, ethyl(hydroxymethyl)carbamoyl, hydroxymethyl(n-propyl)carbamoyl, hydroxymethyl(i-propyl)carbamoyl, n-butyl(hydroxymethyl)carbamoyl, sec-butyl(hydroxymethyl)carbamoyl, t-butyl(hydroxymethyl)carbamoyl, difluoromethyl(hydroxymethyl)carbamoyl, hydroxymethyl(trifluoromethyl)carbamoyl, hydroxyethyl(methyl)carbamoyl, ethyl(hydroxyethyl)carbamoyl, hydroxyethyl(n-propyl)carbamoyl, hydroxyethyl(i-propyl)carbamoyl, n-butyl(hydroxyethyl)carbamoyl, sec-butyl(hydroxyethyl)carbamoyl, t-butyl(hydroxyethyl)carbamoyl, difluoromethyl(hydroxyethyl)carbamoyl, hydroxyethyl(trifluoromethyl)carbamoyl, hydroxypropyl(methyl)carbamoyl, ethyl(hydroxypropyl)carbamoyl, hydroxypropyl(n-

21

propyl)carbamoyl, hydroxypropyl(*i*-propyl)carbamoyl, *n*-butyl(hydroxypropyl)carbamoyl, *sec*-butyl(hydroxypropyl)carbamoyl, *t*-butyl(hydroxypropyl)carbamoyl, difluoromethyl(hydroxypropyl)carbamoyl, hydroxypropyl(trifluoromethyl)carbamoyl.

5 As used herein, the term alkylsulfinyl embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached to a divalent $-SO-$ radical. More preferred alkylsulfinyl radicals are "lower alkylsulfinyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

10 An alkylsulfinyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a alkylsulfinyl group are themselves unsubstituted.

15 Preferred optionally substituted alkylsulfinyl radicals include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, *i*-propylsulfinyl, *n*-butylsulfinyl, *sec*-butylsulfinyl, *t*-butylsulfinyl, trifluoromethylsulfinyl, difluoromethylsulfinyl, hydroxymethylsulfinyl, 2-hydroxyethylsulfinyl and 2-hydroxypropylsulfinyl.

20 As used herein, the term alkylsulfonyl embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms attached to a divalent $-SO_2-$ radical. More preferred alkylsulfonyl radicals are "lower alkylsulfonyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

25 An alkylsulfonyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a monoalkylaminosulfonyl group are themselves unsubstituted.

30 As used herein, the term monoalkylaminosulfonyl embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms and attached to the nitrogen of a $-NH-SO_2-$ radical. More preferred monoalkylaminosulfonyl

radicals are "lower monoalkylaminosulfonyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

A monoalkylaminosulfonyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a monoalkylaminosulfonyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted monoalkylaminosulfonyl radicals include methylaminosulfonyl, ethylaminosulfonyl, n-propylaminosulfonyl, i-propylaminosulfonyl, n-butylaminosulfonyl, sec-butylaminosulfonyl, t-butylaminosulfonyl, trifluoromethylaminosulfonyl, difluoromethylaminosulfonyl, hydroxymethylaminosulfonyl, 2-hydroxyethylaminosulfonyl and 2-hydroxypropylaminosulfonyl.

As used herein, the term dialkylaminosulfonyl embraces radicals containing a radical NSO_2 where the nitrogen is attached to two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms. More preferred dialkylaminosulfonyl radicals are "lower dialkylaminosulfonyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms in each alkyl radical.

A dialkylaminosulfonyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a dialkylaminosulfonyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted dialkylaminosulfonyl radicals include dimethylaminosulfonyl, diethylaminosulfonyl, methy(ethyl)aminosulfonyl, di(n-propyl)aminosulfonyl, n-propyl(methyl)aminosulfonyl, n-propyl(ethyl)aminosulfonyl, di(i-propyl)aminosulfonyl, i-propyl(methyl)aminosulfonyl, i-propyl(ethyl)aminosulfonyl, di(n-butyl)aminosulfonyl, n-butyl(methyl)aminosulfonyl, n-butyl(ethyl)aminosulfonyl, n-butyl(i-propyl)aminosulfonyl, di(sec-butyl)aminosulfonyl, sec-butyl(methyl)aminosulfonyl, sec-butyl(ethyl)aminosulfonyl, sec-butyl(n-propyl)aminosulfonyl, sec-butyl(i-propyl)aminosulfonyl, di(t-butyl)aminosulfonyl, t-butyl(methyl)aminosulfonyl, t-

butyl(ethyl)aminosulfonyl, t-butyl(n-propyl)aminosulfonyl, t-butyl(l-propyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(methyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(ethyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(n-propyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(l-propyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(n-butyl)aminosulfonyl, trifluoromethyl(sec-butyl)aminosulfonyl,

- 5 difluoromethyl(methyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(ethyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(n-propyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(l-propyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(n-butyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(sec-butyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(t-butyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(trifluoromethyl)aminosulfonyl, hydroxymethyl(methyl)aminosulfonyl, ethyl(hydroxymethyl)aminosulfonyl,
- 10 hydroxymethyl(n-propyl)aminosulfonyl, hydroxymethyl(l-propyl)aminosulfonyl, n-butyl(hydroxymethyl)aminosulfonyl, sec-butyl(hydroxymethyl)aminosulfonyl, t-butyl(hydroxymethyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(hydroxymethyl)aminosulfonyl, hydroxymethyl(trifluoromethyl)aminosulfonyl, hydroxyethyl(methyl)aminosulfonyl, ethyl(hydroxyethyl)aminosulfonyl, hydroxyethyl(n-propyl)aminosulfonyl, hydroxyethyl(l-
- 15 propyl)aminosulfonyl, n-butyl(hydroxyethyl)aminosulfonyl, sec-butyl(hydroxyethyl)aminosulfonyl, t-butyl(hydroxyethyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(hydroxyethyl)aminosulfonyl, hydroxyethyl(trifluoromethyl)aminosulfonyl, hydroxypropyl(methyl)aminosulfonyl, ethyl(hydroxypropyl)aminosulfonyl, hydroxypropyl(n-propyl)aminosulfonyl, hydroxypropyl(l-propyl)aminosulfonyl, n-
- 20 butyl(hydroxypropyl)aminosulfonyl, sec-butyl(hydroxypropyl)aminosulfonyl, t-butyl(hydroxypropyl)aminosulfonyl, difluoromethyl(hydroxypropyl)aminosulfonyl and hydroxypropyl(trifluoromethyl)aminosulfonyl.

As used herein, the term alkylsulfamoyl embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radical of 1 to 10 carbon atoms and attached to the nitrogen of a a-NSO_2^- radical. More preferred alkylsulfamoyl radicals are "lower alkylsulfamoyl" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

- 30 An alkylsulfamoyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkylsulfamoyl group are themselves unsubstituted.

35

28

Preferred optionally substituted alkylsulfamoyl radicals include methylsulfamoyl, ethylsulfamoyl, n-propylsulfamoyl, i-propylsulfamoyl, n-butylsulfamoyl, sec-butylsulfamoyl, t-butylsulfamoyl, trifluoromethylsulfamoyl, difluoromethylsulfamoyl, hydroxymethylsulfamoyl, 2-hydroxyethylsulfamoyl and 2-hydroxypropylsulfamoyl.

5

As used herein, the term alkylsulfamido embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms and attached to one of the nitrogen atoms of a $-NHSO_2NH-$ radical. More preferred alkylsulfamido radicals are "lower alkylsulfamido" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

10

An alkylsulfamido group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkylsulfamido group are themselves unsubstituted.

15

Preferred optionally substituted alkylsulfamido radicals include methylsulfamido, ethylsulfamido, n-propylsulfamido, i-propylsulfamido, n-butylsulfamido, sec-butylsulfamido, t-butylsulfamido, trifluoromethylsulfamido, difluoromethylsulfamido, hydroxymethylsulfamido, 2-hydroxyethylsulfamido and 2-hydroxypropylsulfamido.

20

As used herein, the term N'-alkylureido embraces radicals containing an optionally substituted, linear or branched alkyl radical of 1 to 10 carbon atoms attached to the terminal nitrogen of a $-NHCONH-$ radical. More preferred N'-alkylureido radicals are "lower N'-alkylureido" radicals in which the alkyl moiety has 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms.

25

An N'-alkylureido group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an N'-alkylureido group are themselves unsubstituted.

30

28
25

Preferred optionally substituted N'-alkylureido radicals include N'-methylureido, N'-ethylureido, N'-n-propylureido, N'-l-propylureido, N'-n-butylureido, N'-sec-butylureido, N'-t-butylureido, N'-trifluoromethylureido, N'-difluoromethylureido, N'-hydroxymethylureido, N'-2-hydroxyethylureido and N'-2-hydroxypropylureido.

5

As used herein, the term N',N'-dialkylureido embraces radicals containing a radical – NHCON where the terminal nitrogen is attached to two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 10 carbon atoms. More preferred N',N'-dialkylureido radicals are "lower N',N'-dialkylureido" radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms in each alkyl radical.

10

A N',N'-dialkylureido group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an N',N'-dialkylureido group are themselves unsubstituted.

15

Preferred optionally substituted N',N'-dialkylureido radicals include N',N'-dimethylureido, N',N'-diethylureido, N'-methyl,N'-ethylureido, N',N'-di(n-propyl)ureido, N'-n-propyl,N'-methylureido, N'-n-propyl,N'-ethylureido, N',N'-di(l-propyl)ureido, N'-l-propyl,N'-methylureido, N'-l-propyl,N'-ethylureido, N',N'-di(n-butyl)ureido, N'-n-butyl,N'-methylureido, N'-n-butyl,N'-ethylureido, N'-n-butyl,N'-(l-propyl)ureido, N',N'-di(sec-butyl)ureido, N'-sec-butyl,N'-methylureido, N'-sec-butyl,N'-ethylureido, N'-sec-butyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-sec-butyl,N'-(l-propyl)ureido, N',N'-di(t-butyl)ureido, N'-t-butyl,N'-methylureido, N'-t-butyl,N'-ethylureido, N'-t-butyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-t-butyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-trifluoromethyl,N'-methylureido, N'-trifluoromethyl,N'-ethylureido, N'-trifluoromethyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-trifluoromethyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-trifluoromethyl,N'-(n-butyl)ureido, N'-trifluoromethyl,N'-(sec-butyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-methylureido, N'-difluoromethyl,N'-ethylureido, N'-difluoromethyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-(n-butyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-(sec-butyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-(t-butyl)ureido, N'-difluoromethyl,N'-trifluoromethylureido, N'-hydroxymethyl,N'-methylureido, N'-ethyl,N'-hydroxymethylureido, N'-hydroxymethyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-hydroxymethyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-n-butyl,N'-hydroxymethylureido, N'-sec-butyl,N'-hydroxymethylureido, N'-t-butyl,N'-hydroxymethylureido, N'-difluoromethyl,N'-hydroxymethylureido, N'-

20

25

30

35

hydroxymethyl,N'-trifluoromethylureido, N'-hydroxyethyl,N'-methylureido, N'-ethyl,N'-hydroxyethylureido, N'-hydroxyethyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-hydroxyethyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-(n-butyl),N'-hydroxyethylureido, N'(sec-butyl),N'-hydroxyethylureido, N'-(t-butyl),N'-hydroxyethylureido, N'-difluoromethyl,N'-hydroxyethylureido, N'-hydroxyethyl,N'-trifluoromethylureido, N'-hydroxypropyl,N'-methylureido, N'-ethyl,N'-hydroxypropylureido, N'-hydroxypropyl,N'-(n-propyl)ureido, N'-hydroxypropyl,N'-(l-propyl)ureido, N'-(n-butyl),N'-hydroxypropylureido, N'(sec-butyl),N'-hydroxypropylureido, N'(t-butyl),N'-hydroxypropylureido, N'-difluoromethyl,N'-hydroxypropylureido y N'-hydroxypropyl,N'-trifluoromethylureido.

10

As used herein, the term acyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 2 to 20 carbon atoms or, preferably 2 to 12 carbon atoms attached to a carbonyl radical. More preferably acyl radicals are "lower acyl" radicals of formula -COR, wherein R is a hydrocarbon group, preferably an alkyl group, having 2 to 8, preferably 2 to 6 and more preferably 2 to 4 carbon atoms.

15

An acyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an acyl group are themselves unsubstituted.

20

Preferred optionally substituted acyl radicals include acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, isovaleryl, pivaloyl, valeryl, lauryl, myristyl, stearyl and palmityl,

25

As used herein, the term aryl radical embraces typically a C₆-C₁₄ monocyclic or polycyclic aryl radical such as phenyl, naphthyl, anthranyl and phenanthryl. Phenyl is preferred.

A said optionally substituted aryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups, alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, hydroxycarbonyl groups, carbamoyl groups, nitro groups, cyano groups, C₁-C₄ alkyl groups, C₁-C₄ alkoxy groups and C₁-C₄ hydroxyalkyl groups. When an aryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on an aryl group are typically themselves unsubstituted.

35

2A

As used herein, the term heteroaryl radical embraces typically a 5- to 14- membered ring system, preferably a 5- to 10- membered ring system, comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom.

A said optionally substituted heteroaryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine, chlorine or bromine atoms, alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, hydroxy groups, C₁-C₄ alkyl groups and C₁-C₄ alkoxy groups. When an heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on a heteroaryl radical are typically themselves unsubstituted.

Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, benzofuranyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzoxazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, thienopyridinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, quinoliziny, cinnoliny, triazolyl, indoliziny, indoliny, isoindoliny, isoindolyl, imidazolidinyl, pteridinyl, thianthrenyl, ~~thienopyridinyl~~ pyrazolyl, 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d] pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals.

Oxadiazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, furanyl, quinoliny, isoquinoliny, thienopyridinyl, indolyl, benzoxazolyl, naphthyridinyl, benzofuranyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals are preferred.

As used herein, the term cycloalkyl embraces saturated carbocyclic radicals and, unless otherwise specified, a cycloalkyl radical typically has from 3 to 7 carbon atoms.

A cycloalkyl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. When a cycloalkyl radical carries 2 or more substituents, the

substituents may be the same or different. Typically the substituents on a cycloalkyl group are themselves unsubstituted.

5 Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. It is preferably cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, the term cycloalkenyl embraces partially unsaturated carbocyclic radicals and, unless otherwise specified, a cycloalkenyl radical typically has from 3 to 7 carbon atoms.

10

A cycloalkenyl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. When a cycloalkenyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Typically, the substituents on a cycloalkenyl group are themselves unsubstituted.

15

Examples include cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl. Cyclopentenyl and cyclohexenyl are preferred.

20

As used herein, the term heterocyclyl radical embraces typically a non-aromatic, saturated or unsaturated C₃-C₁₀ carbocyclic ring system, such as a 5, 6 or 7 membered radical, in which one or more, for example 1, 2, 3 or 4 of the carbon atoms preferably 1 or 2 of the carbon atoms are replaced by a heteroatom selected from N, O and S. Saturated heterocyclyl radicals are preferred. A heterocyclic radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom. When a heterocyclyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

25

A said optionally substituted heterocyclyl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a heterocyclyl radical are themselves unsubstituted.

30

Examples of heterocyclic radicals include piperidyl, pyrrolidyl, pyrrolinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrazolinyl, pirazolidinyl, quinclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, cromanyl, isocromanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, oxdranyl, azaridinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 2-benzofuran-1(3H)-one, 1,3-dioxol-2-one and 3-aza-

5 tetrahydrofuranyl.

Where a heterocyclyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

- 10 As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains and cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these atoms, radicals, moieties, chains and cycles can be either unsubstituted or substituted in any position by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains and cycles are
- 15 replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains and cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different. The substituents are typically themselves unsubstituted.

- Typically when a cyclic radical is bridged by an alkylene or alkylenedioxy radical, the
- 20 bridging alkylene radical is attached to the ring at non-adjacent atoms.

As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine and iodine atoms. A halogen atom is typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably chlorine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

25

As used herein, an acylamino group is typically a said acyl group attached to an amino group.

- As used herein an alkylenedioxy group is typically -O-R-O-, wherein R is a said alkylene
- 30 group.

As used herein, an alkoxycarbonyl group is typically a said alkoxy group attached to a said carbonyl group.

As used herein, an acyloxy group is typically a said acyl group attached to an oxygen atom.

As used herein, a cycloalkoxy group is typically a said cycloalkyl group attached to an oxygen atom.

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

- 10 As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic,
- 15 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, arylalkyl amines and heterocyclic amines.
- 20 As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

According to one embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, alkylthio, hydroxycarbonyl and alkoxy carbonyl groups.

According to another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R^2 is an heteroaryl group which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, lower alkyl, hydroxyalkyl, hydroxycarbonyl, alkoxy, alkylendioxy, alkoxy carbonyl, aryloxy, acyl, acyloxy, alkylthio, arylthio, amino, nitro, cyano, mono- or di-alkylamino, acylamino, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups. It is preferred that R^2 is an heteroaryl group which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, hydroxyalkyl, hydroxycarbonyl, alkoxy,

alkylenedioxy, alkoxy carbonyl, aryloxy, acyl, acyloxy, alkylthio, arylthio, amino, nitro, cyano, mono- or di-alkylamino, acylamino, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups. It is further preferred that R^2 is a N-containing heteroaryl group and still more preferred that R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and lower alkyl groups.

According to still another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R^3 represents:

10 $G-L1-(CRR')_n-$

wherein

n is an integer from 0 to 3, preferably from 1 to 3

R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups

15 $L1$ is a linker selected from the group consisting of a direct bond, $-CO-$, $-O(CO)-$, $-O(CO)O-$ and $-(CO)O-$; and

G is selected from hydrogen atoms and alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups said groups being optionally substituted with one or more substituents selected from:

- 20
- halogen atoms;
 - alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms; and
 - hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl,
- 25 hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

It is particularly advantageous that when n is zero, $L1$ is a direct bond and G is different from a hydrogen atom.

30

According to still another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I) R^3 represents:

35 $G-L1-(CRR')_n-$

wherein

n is an integer from 0 to 3, preferably from 1 to 3

R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and methyl groups

L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -CO-, -O(CO)-, -

5 O(CO)O- and -(CO)O-; and

G is selected from alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups said groups being optionally substituted with one or more halogen atoms;

According to still another embodiment of the present invention in the compounds of

10 formula (I) R³ represents:



wherein

15 n is 0 or 1, preferably 1

R is a hydrogen atom

R' is a hydrogen atom or a methyl group

L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -O(CO)O- and -(CO)O-; and

20 G is selected from alkyl and cycloalkyl groups said groups being optionally substituted with one halogen atoms.

According to another embodiment of the present invention in the compounds of formula (I)

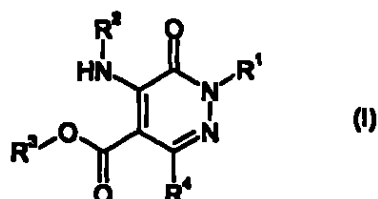
R⁴ represents a phenyl, pyridyl or thienyl group, which is optionally substituted by one or

25 more substituents selected from:

- halogen atoms;
- alkyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylthio, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl groups; and
- hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

It is preferred that R^4 is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and lower alkyl groups. Most preferably R^4 is a phenyl group.

5 In another embodiment of the invention the compounds of formula (I):



wherein

R^1 represents an ethyl group

10 R^2 is a N-containing heteroaryl group optionally substituted by one substituent selected from halogen atoms and lower alkyl groups.

R^3 represents:



wherein

15 n is 0 or 1, preferably 1

R is a hydrogen atom

R' is a hydrogen atom or a methyl group

$L1$ is a linker selected from the group consisting of a direct bond, $-O(CO)O-$ and $-(CO)O-$; and

20 G is selected from alkyl and cycloalkyl groups said groups being optionally substituted with one halogen atoms; and

R^4 represents a phenyl group

and the pharmaceutically acceptable salts or N-oxides are preferred for use in a

25 formulation for topical application.

Particular individual compounds of the invention include:

30 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 2-(dimethylamino)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 3-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 2-oxo-2-pyridin-4-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 2-aminoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 (butyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-(dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 1-(acetyloxy)-1-methylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl]oxyacetic acid
- 30 ethyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

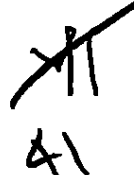
- ethyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 ethyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 ethyl 5-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
ethyl 1-ethyl-5-(4-methylpyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thien-2-yl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 5 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 10 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 15 ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-c]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 20 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 25 3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 30 1-[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
 1-[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 1-[[[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 4-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [[(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
chloromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[[[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 ((N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-valyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate



- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[isopropoxycarbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 6-ethoxy-8-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 ([[1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl]oxy)methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-leucinate
- 2-methoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 6-ethoxy-8-oxohexyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 ([[1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl]oxy)methyl L-leucinate
- benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

42

- 3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-
1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-
thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2-methylbutanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-
1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-
1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-
1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-(1,7-naphthyridin-5-ylamino)-6-
oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-pyridin-4-yl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-
carboxylate
- 25 {[(1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazin-4-
yl)carbonyl]oxy}methyl morpholine-4-carboxylate
- {[(methylamino)carbonyl]oxy}methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-
ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- {[(dimethylamino)carbonyl]oxy}methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-
ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-
dihydropyridazine-4-carboxylate
- {[di(butoxyphosphoryl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-
1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2
- 25 chloromethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- chloromethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- (propionyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
(propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
5 (pentanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
fluoromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
10 1-[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1
1-[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2
15

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Of outstanding interest are:

- 20 [(2,2-dimethylpropanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2,2-dimethylpropanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
25 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
(butyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
30 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
(acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
35

- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-(acetyloxy)-1-methylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 chloromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2
- 20 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2

25

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to another embodiment the present invention covers pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds of formula (I), as hereinabove described, in admixture with pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

30

In still another embodiment the present invention covers a combination product comprising (I) a compound of formula (I), as hereinabove described, and (II) another compound selected from (a) steroids, (b) immunosuppressive agents, (c) T-cell receptor blockers, (d) antiinflammatory drugs, (e) β 2-adrenergic agonists and (f) antagonists of M3

35

muscarinic receptors; for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.

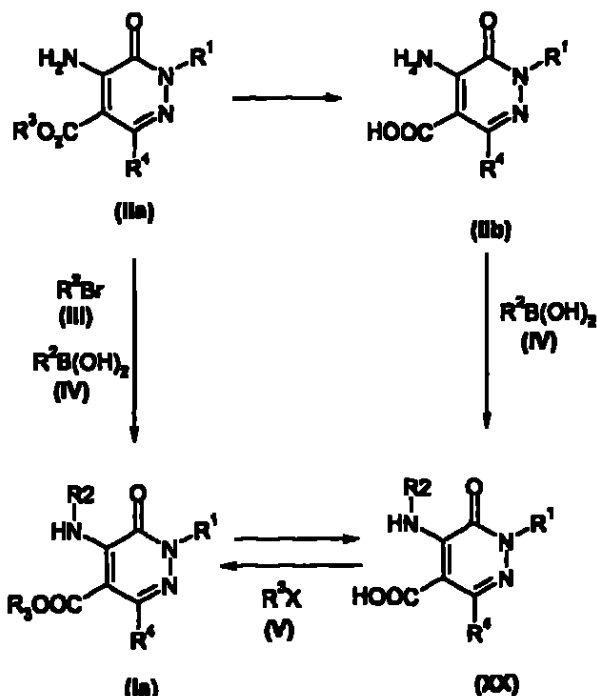
- According to still another embodiment of the present invention is directed to the use of a compound of formula (I), as hereinabove described, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4. It is a preferred embodiment to use the compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of a disorder which is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

- According to still another embodiment the present invention covers a method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, which method comprises administering to the said subject an effective amount of a compound of formula (I), as hereinabove described. In a preferred embodiment the method is used for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease which is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

- The compounds of the present invention may be prepared by one of the processes described below.

Compounds of formula (I) may be obtained from the intermediates of formula (IIa) or (IIb) through the reaction paths shown in Scheme 1.

Scheme 1



- Condensation of a 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate of formula (IIa) wherein R¹, R³ and R⁴ are as hereinbefore defined, with an heteroaryl bromide (III), wherein R² is as hereinbefore defined, gives the final compound (Ia). The reaction is carried out in the presence of a copper salt such as cuprous iodide in the presence of an organic base, preferably a diamine base such as N, N'-dimethylethylenediamine and of an inorganic base such as potassium carbonate in an inert solvent such as toluene, dioxane or dimethylformamide, at a temperature from -20°C to the boiling point of the solvent.
- Hydrolysis of 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (IIa) yields 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acids (IIb), wherein R¹ and R⁴ are as hereinbefore defined.
- Alternatively, condensation of 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (IIa) wherein R¹, R³ and R⁴ are as hereinbefore defined, with boronic acids (IV), wherein R² is as hereinbefore defined, gives compounds (Ia). The same reaction using compound (IIb) wherein R¹, R³ and R⁴ are as hereinbefore defined yields compound (XX). The reaction is carried out in the presence of a copper salt such as cupric acetate in the presence of 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.

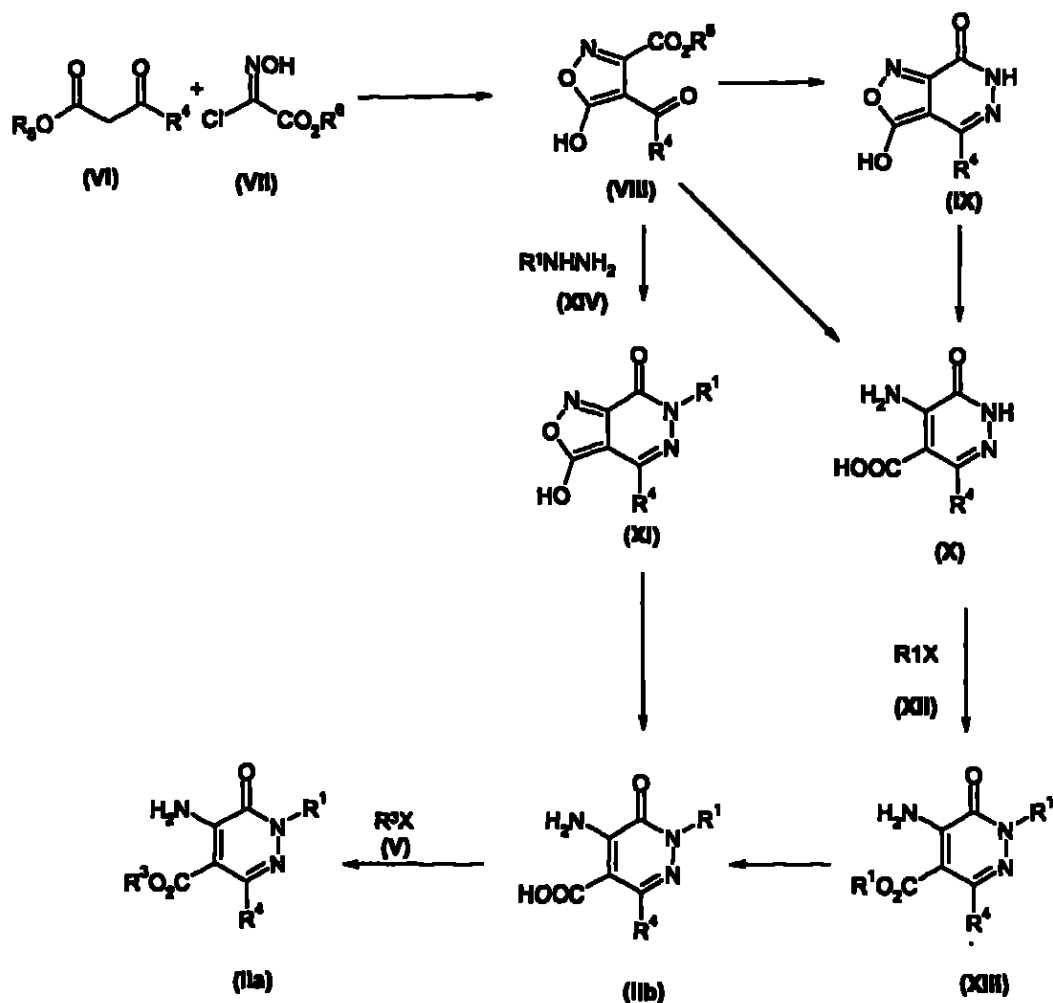
Hydrolysis of 5-heteroaryl-amino-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (Ia) yields 5-heteroaryl-amino-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acids (XX), wherein R¹ and R⁴ are as hereinbefore defined.

Alternatively, reaction of 5-heteroaryl-amino-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (XX) with an alkylating agent of formula (V), wherein R³ is as hereinbefore defined and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulfonate, p-toluenesulfonate or a benzenesulfonate, gives the final product (Ia). The reaction is carried out in the presence of an organic base, preferably an amine base such as diisopropylethylamine or an inorganic base such as potassium carbonate in an inert solvent such as DMF, acetone or tetrahydrofuran, at a temperature from -20°C to the boiling point of the solvent.

5-Amino-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (II) may be obtained as shown in Scheme 2.

20

Scheme 2



- Reaction of 1,3-dicarbonyl compounds of general formula (VI), wherein R^4 is as hereinabove defined and R^8 is a C_1 to C_6 alkyl group, and 2-chloro-2-(hydroxyimino)acetate derivatives of formula (VII), wherein R^8 is a C_1 to C_6 alkyl group, following methods known per se, e. g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, gives isoxazole derivatives of formula (VIII).
- 5
- Isoxazole derivatives of formula (VIII) are condensed with hydrazine, by methods known per se, e. g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 and V. Dal Piaz et al., *Heterocycles* 1991, 32, 1173, to give isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-ones of formula (IX) wherein R^4 is as hereinbefore defined.
- 10

51

isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-ones (IX), wherein R^4 is as hereinbefore defined, are reduced to yield 5-amino-6-oxo-1,8-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acids (X). The reaction may be performed with hydrazine in a solvent such as ethanol at its boiling point. This reaction
5 may also be performed by hydrogenation using for example hydrogen in the presence of a catalyst by methods known per se, e. g. V. Dal Poz 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 Poz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173.

10

Alternatively 5-amino-6-oxo-1,8-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acids (X) can be directly obtained from isoxazolo derivatives (VIII) by treatment with hydrazine. The reaction is carried out in an inert solvent such as ethanol at a temperature from -20°C to the boiling point of the solvent.

15

Subsequent reaction of 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acids of formula (X) with an alkylating agent of formula (XII), wherein R^1 is as hereinbefore defined and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulfonate, p-toluenesulfonate or a benzenesulfonate group, by methods known per se, e. g. V. Dal
20 Poz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, 14, 53, gives 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (XIII).

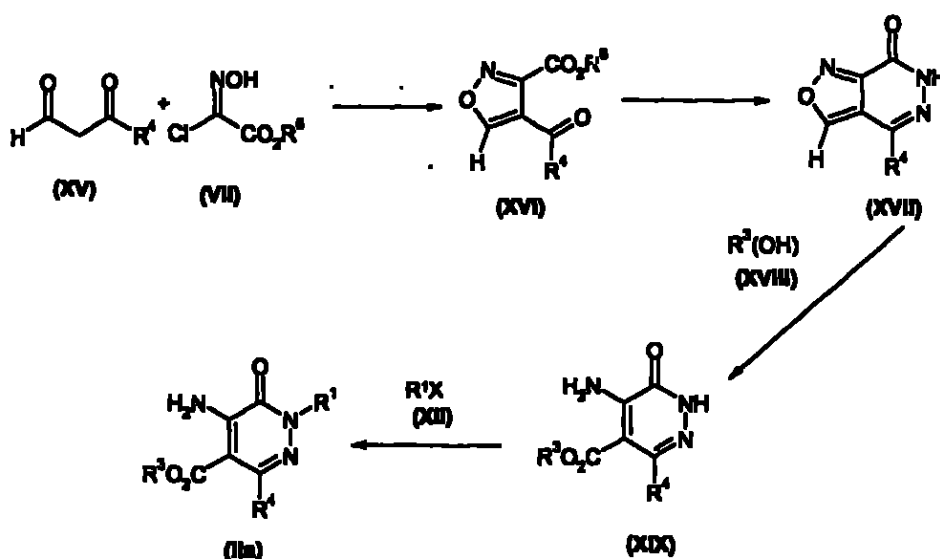
Hydrolysis of 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (XIII) yields 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acids (IIb), wherein R^1 and R^6 are as
25 hereinbefore defined.

Reaction of 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acids of formula (IIb), with an alkylating agent of formula (V), wherein R^3 is as hereinbefore defined and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulfonate, p-
30 toluenesulfonate or a benzenesulfonate, gives 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates (IIa), wherein R^1 , R^3 and R^4 are as hereinbefore defined. The reaction is carried out in the presence of an organic base, preferably an amine base such as diisopropylethylamine or an inorganic base such as potassium carbonate in an inert solvent such as DMF, acetone or tetrahydrofuran, at a temperature from -20°C to the
35 boiling point of the solvent.

52
52

- Alternatively, 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acids (IIb), wherein R^1 and R^4 are as hereinbefore defined may be obtained from isoxazoles (VIII) where R^4 and R^8 are as hereinbefore defined by condensation with a hydrazine of formula (XIV), where
- 5 R^1 is as hereinbefore defined, by methods known per se, e. g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1985, 95, 1478, to give isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-ones of formula (XI) wherein R^1 and R^4 are as hereinbefore defined. Subsequent hydrogenation using for example hydrogen in the presence of a catalyst by methods known per se, e. g. V. Dal Plaz et al. *Heterocycles*, 1981, 32, 1173 yields the 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-
- 10 4-carboxylic acids (IIb), wherein R^1 and R^4 are as hereinbefore defined. 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 Plaz et al. *Heterocycles*, 1981, 32, 1173.
- 15 Alternatively, 5-amino-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (II) may be obtained as shown in Scheme 3.

Scheme 3



Reaction of 1,3-dicarbonylic compounds of general formula (XV), wherein R^4 is as hereinabove defined and 2-chloro-2-(hydroxyimino)acetate derivatives of formula (VII), wherein R^5 is a C_1 to C_6 alkyl group, following methods known per se, e. g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, gives isoxazole derivatives of formula (XVI).

5

Isoxazole derivatives of formula (XVI) are condensed with hydrazine, by methods known per se, e. g. G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 and V. Dal Piaz et al. *Heterocycles* 1991, 32, 1173, to give isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-ones of formula (XVII) wherein R^4 is as hereinbefore defined.

10

Compounds (XVII) are reacted with alcohols of general formula (XVIII), wherein R^3 is as hereinbefore defined, to give 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (XIX). The reaction is carried out in the presence of an organic base, preferably an amine base such as triethylamine or piperidine, at a temperature from room

15 temperature to the boiling point of the alcohol.

Subsequent reaction of 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (XIX) with an alkylating agent of formula (XII), wherein R^1 is as hereinbefore defined and X is a leaving group such as a chlorine or a bromine atom or a methanesulfonate, p-toluenesulfonate or a benzenesulfonate group, by methods known per se, e. g. V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, 14, 53, gives 5-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylates of formula (IIa).

20

When the defined groups R^1 to R^6 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).

25

30

The compounds of formulae (III), (IV), (V), (VI), (VII) and (XV) are known compounds or can be prepared by analogy with known methods.

EXPERIMENTAL

35

Plasma stability assay

- For plasma stability assays, compounds in acetonitrile or dimethylsulfoxide solutions are added in duplicate to 1 mL plasma pre-warmed at 37°C at a final concentration of 1 µg/mL (less than 1 % organic solvent added). Just after the addition of the compounds and mixing (t= 0h), 100 µL samples are collected and transferred to tubes containing 300 µL of 0.5% trifluoro acetic acid in acetonitrile in an ice bath in order to stop the reaction. Samples are kept in a water bath at 37°C during the assay. At different time intervals (i.e. t= 0.5, 1, 3 and 24h) samples are collected and reaction stopped as described previously.
- 10 The aliquots are centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, 100 µL of supernatant diluted with 100 µL Milli-Q water and 5 µL injected in a HPLC/MS system. Both the parent compound and the possible by-products are monitored. The stability is calculated by comparing the compound response obtained with the response at time 0 h.

15 PHARMACOLOGICAL ACTIVITY**PDE4 Assay Procedure**

- Compounds to be tested were resuspended in DMSO at a stock concentration of 1 mM.
- 20 The compounds were tested at different concentrations varying from 10 µM to 10 pM to calculate an IC₅₀. 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.
- 25 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 MgCl₂, 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
- 30 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 H₂O to 10 ml of 10X assay buffer (500 mM Tris pH 7.5, 83 mM MgCl₂, 17 mM EGTA), and 40 microlitres 1 µCi/µL [3H]-

55

cAMP. SPA beads solution was prepared by adding 500 mg to 28 ml H₂O for a final concentration of 20 mg/ml beads and 18 mM zinc sulphate.

The results are shown in Table 1.

5

No	HPDE4B or IC ₅₀ PDE4 (nM)
16	0,22
17	3,6
18	2,1
19	11
23	0,94
26	2,3
27	9,1
31	0,07
35	2,2
68	5,7
78	4,6
94	0,5
122	3,4
132	0,3
133	0,8
142	1,2
164	0,1

It can be seen from Table 1 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 IC₅₀ 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 30 nM. The compounds are also capable of blocking the production of some pro-inflammatory cytokines such as, for example, TNFα.

10

Thus, they can be used in the treatment of allergic, inflammatory and immunological diseases, as well as those diseases or conditions where the blockade of pro-inflammatory cytokines or the selective inhibition of PDE 4 could be of benefit. These disease states include asthma, chronic obstructive pulmonary disease, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, bone-formation disorders, glomerulonephritis, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, Graves ophthalmopathy, myasthenia gravis, diabetes insipidus, graft rejection, gastrointestinal disorders such as irritable bowel disease, 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 compounds of the present invention show a short half life in plasma, which is preferably shorter than 5 hours, more preferably shorter than 3 hours and most preferably shorter than 1 hour. The free acid derivatives originating from the hydrolysis of the group – COOR³ of the compounds of the present invention have an IC₅₀ value for the inhibition of PDE4 which is several times higher than the IC₅₀ value of the non-hydrolysed compounds.

Consequently the pyridazin-3(2H)-one derivative of the invention can be administered to a subject in need thereof at relatively high doses without causing undesirable systemic effects as a result of both their short half lives in plasma and the reduced PDE4 inhibition capacity of the their hydrolyses.

The compounds of the present invention are also of benefit when administered in combination with other drugs such as steroids and immunosuppressive agents, such as cyclosporin A, rapamycin, T-cell receptor blockers, β 2-adrenergic agonists or antagonists of M3 muscarinic receptors. 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, after preventive and/or curative treatment, the erosive and 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.

5 They can be used alone or in combination with antacids and/or antsecretory 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.

10 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
15 repair and wound healing.

Accordingly, the pyridazin-3(2H)-one derivatives of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof, may be used in a method of treatment or prevention of disorders of
20 the human body susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4 which comprises administering to a patient requiring such treatment an effective amount of a pyridazin-3(2H)-one derivative of the invention.

Accordingly, another embodiment of the invention is the use of the compounds of formula
25 (I) in the manufacture of a medicament for treatment or prevention of pathological conditions, diseases and disorders known to be susceptible of amelioration by inhibition of 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).

30

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a pyridazin-3(2H)-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
35 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight, of the composition

88
58

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20

 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

25 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 or flavouring agent.

 Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which

30 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

35 methods well-known in the art.

39

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.

5

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.

10 The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (including Preparation Examples (Preparations 1 to 33)) which do not limit the scope of the invention in any way.

¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300 spectrometer.

15

Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD mass spectrometer using ESI ionization.

20 Melting points were recorded using a Perkin Elmer DSC-7 apparatus.

20

The chromatographic separations (standard method) were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 µm) 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 18 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.

30 The chromatographic separations (method B) were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 µm) 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 28 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.

35

PREPARATION EXAMPLES**PREPARATION 1**

5

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

To a cooled and stirred solution of sodium ethoxide, obtained from sodium (2.3 g, 0.1 mol) and anhydrous EtOH (60 ml), a solution of ethyl benzoylacetate (9.6 g, 0.05 mol) in the same solvent (5 ml) was slowly added. A solution of ethylchloro(hydroxylamino)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).

15 δ (DMSO- d_6): 1.25 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 10.80 (s, 1H).

PREPARATION 2**4-Phenyl-1,6-dihydro-isoxazolo[3,4-d]pyridazine-3,7-dione**

20 To a stirred solution of the title product of Preparation 1 (15.0g, 0.057 mol) in dry ethanol (150 ml), hydrazine hydrate (10.2 ml, 0.203 mol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at r.t. overnight. The solid thus formed was filtered and washed with cold ethanol and ethyl ether to yield 13.6 g of the title product (92% yield).

δ (DMSO- d_6): 7.37 (m, 3H), 7.82 (m, 2H).

25

PREPARATION 3**5-Amino-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid**

30 To a stirred solution of the title product of Preparation 2 (6.0g, 0.026 mol) in dry ethanol (80 ml), hydrazine hydrate (5 ml, 0.10 mol) was added dropwise and the resulting mixture was refluxed overnight. Then it was let to cool down and the solid thus formed was filtered and washed with cold ethanol and ethyl ether. 5.0 g of the title product were obtained (63% yield)

δ (DMSO- d_6): 6.62 (bs, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.37 (m, 2H).

35

PREPARATION 4**5-Amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester**

To a stirred solution of the title product of Preparation 3 (13.3 g, 0.057 mol) in dry DMF (160 ml), potassium carbonate (31.6 g, 0.228 mol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred at 70°C for 1 h. Then it was let to cool down and the ethyl bromide (17.1 ml, 0.229 mol) in dry DMF (30 ml) was added dropwise during 15 min. The final mixture was stirred at 70°C for 6 h and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude thus obtained was suspended in ice-water and extracted with dichloromethane twice. The organic layer was then washed with saturated NaHCO₃ solution, water and brine. It was dried and solvent was removed under reduced pressure to yield the title product (75% yield).

δ (DMSO- d_6): 0.78 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.55 (s, 2H).

PREPARATION 5**5-Amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid**

To a stirred suspension of the title product of Preparation 4 (8.1 g, 0.021 mol) in methanol (78 ml), 2N NaOH (31.6 ml, 0.63 mol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at rt overnight and then at 80°C for 1 h. Then it was let to cool down and half of the methanol was removed under reduced pressure. It was neutralized to pH 6-7 with HCl 1N. The solid thus obtained was filtered, washed with ethyl ether and dried to yield the title product (71%).

δ (DMSO- d_6): 1.24 (t, 3H), 4.06 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 12.95 (s, 1H).

PREPARATION 6**Benzylloxycarbonylmethyl 5-amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydro-pyridazine - 4-carboxylate**

To a stirred mixture of the title product of Preparation 5 (1.0 g, 3.86 mmol) in dry DMF (40 ml), potassium carbonate (0.64 g, 4.62 mmol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred for a while. Then, benzyl bromoacetate (0.74 ml, 4.62 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at rt overnight. The reaction crude was poured onto water and extracted with ethyl ether. The combined organic layers were

washed with brine and dried. Solvent was then removed under reduced pressure to yield the title product (1.48 g, 98% yield).

LRMS: m/z 408 ($M+1$)⁺.

δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30 (m, 12H).

5

PREPARATION 7

Ethyl 4-(3-methylbenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-isoxazole-3-carboxylate

Obtained as a solid (40%) from ethyl 3-oxo-3-*m*-tolyl-propionate following the experimental procedure of Preparation 1.

10

LRMS: m/z 278 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO-*d*₆): 1.18 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.50 (m, 3H).

PREPARATION 8

15

4-*m*-Tolyl-1,6-dihydro-isoxazolo[3,4-*d*]pyridazine-3,7-dione

Obtained as a solid (64%) from the title compound of Preparation 7 following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 244 ($M+1$)⁺.

20

δ (DMSO-*d*₆): 2.25 (s, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 11.5 (s, 1H).

PREPARATION 9

5-Amino-6-oxo-3-*m*-tolyl-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (35%) from the title compound of Preparation 8 following the experimental procedure of Preparation 3.

25

LRMS: m/z 244 ($M-1$)⁺.

δ (DMSO-*d*₆): 2.45 (s, 3H), 6.95 (bs, 2H), 7.30 (m, 4H).

30

PREPARATION 10

5-Amino-1-ethyl-6-oxo-3-*m*-tolyl-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester

Obtained as a solid (90%) from the title compound of Preparation 9 following the experimental procedure of Preparation 4.

35

LRMS: m/z 302 ($M+1$)⁺.

δ (CDCl₃): 0.78 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.92 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.20 (m, 4H).

PREPARATION 11

5

Ethyl 4-(3-fluorobenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-isoxazole-3-carboxylate

Obtained as a solid (85%) from the title compound 3-(3-fluorophenyl)-3-oxopropionic acid ethyl ester following the experimental procedure of Preparation 39.

LRMS: m/z 279 (M+1)⁺.

10 δ (CDCl₃): 1.00 (t, 3H), 3.82 (q, 2H), 7.25 (m, 4H).

PREPARATION 12

5-Amino-3-(3-fluoro-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid

15 To a stirred solution of the title product of Preparation 11 (2.45 g, 8.8 mmol) in dry ethanol (25 ml), hydrazine hydrate (2.5 ml, 53 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was refluxed overnight. Then it was let to cool down and the solid thus formed was filtered and washed with cold ethanol and ethyl ether. 1.7 g of the title product were obtained (77% yield)

20 LRMS: m/z 250 (M+1)⁺.

Retention time: 5.3 min.

PREPARATION 13

25 **5-Amino-1-ethyl-3-(3-fluoro-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester**

Obtained as a solid (22%) from the title compound of Preparation 12 following the experimental procedure of Preparation 4.

LRMS: m/z 306 (M+1)⁺.

30 δ (CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.38 (m, 1H).

PREPARATION 14

35 **Ethyl 4-(4-fluorobenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-isoxazole-3-carboxylate**

Obtained as a solid (62%) from the title compound 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropionic acid ethyl ester following the experimental procedure of Preparation 39.

LRMS: m/z 279 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.18 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.82 (m, 2H).

5

PREPARATION 15

5-Amino-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (89%) from the title product of Preparation 14 following the

experimental procedure of Preparation 12.

LRMS: m/z 250 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 7.25 (t, 2H), 7.82 (m, 2H).

15

PREPARATION 16a

Ethyl 5-amino-1-ethyl-3-(4-fluoro-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (30%) from the title compound of Preparation 15 following the experimental procedure of Preparation 4.

LRMS: m/z 308 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 8.6 min^{*}.

δ (CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.05 (t, 2H), 7.38 (m, 2H).

25

PREPARATION 16b

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

Obtained as a solid (88%) from the title compound of Preparation 5 and methyl iodide following the experimental procedure of Preparation 6.

LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺.

δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.40 (s, 5H).

30

PREPARATION 17

^{*} Chromatographic method B.

Ethyl 3-oxo-3-thiophen-2-ylpropanoate

Diethyl carbonate (39.6 ml, 327 mmol) in toluene (20 ml) was heated to 60°C. At this temperature, potassium tert-butoxide (14.3g, 128 mmol) was portionwise added and, once
5 the addition was over, heated at 65°C for half an hour. Then the temperature was raised to 75°C and 2-acetylthiophene (10.0g, 79 mmol) in toluene (20 ml) was dropwise added. The reaction mixture was heated at 80°C for 45 min, then allowed to reach room temperature and finally poured into water. After successive extractions with ethyl acetate, the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 14.2 g of a dark
10 oil were obtained as the desired final product (90% yield).

δ (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (m, 1H).

PREPARATION 18

15

Ethyl 5-oxo-4-(thiophen-2-carbonyl)-2,5-dihydroisoxazol-3-carboxylate

Sodium (8.4g, 0.28 mol) was dissolved at room temperature in ethanol (165 ml). This solution was cooled in an ice-bath and the title product of Preparation 17 (27.5 g, 0.14 mol) in ethanol (20 ml) was dropwise added. After 15 min at 0°C under stirring, ethyl
20 chlorodimido acetate (21.1g, 0.14 mol) in ethanol (40 ml) was dropwise added. After 1.5 h at 0°C under stirring, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and left overnight under these conditions. Ethanol was removed under reduced pressure and the residue was suspended in water. This reaction mixture was then neutralized with 2N HCl and washed once with Et₂O. The aqueous phase was then acidified with 5N HCl and a
25 yellow solid precipitates, which was filtered and washed with Et₂O. 16.4g of the desired final product were isolated (44% yield).

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 2.20 (bs, 1H), 4.60 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 9.0 (bs, 1H).

30

PREPARATION 19**4-Thiophen-2-yl-1,8-dihydroisoxazolo[3,4-d]pyridazin-3,7-dione**

The title product of Preparation 18 was suspended in ethanol (65 ml) and hydrazine monohydrate (4.3 ml, 89.7 mmol) was dropwise added. After 18 h at room temperature
35 under stirring, the yellow solid was filtered (6.4 g) and resuspended in ethanol (65 ml).

This mixture was heated under refluxed for 18h and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with Et₂O, filtered and dried. 5.6 g of the desired final product were obtained (94% yield).

δ (CDCl₃): 6.80 (bs, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 11.6 (bs, 1H).

5

PREPARATION 20

5-Amino-6-oxo-3-thiophen-2-yl-1,8-dihydropyridazin-4-carboxylic acid

The title product of Preparation 19 (12.5 g, 53.3 mmol) was suspended in ethanol (160 ml) and hydrazine monohydrate (9.9 ml, 0.20 mol) was added. After refluxing the mixture for 18 h, the suspended solid was filtered and washed with Et₂O. 11.3 g of the desired final compound were obtained (90% yield).

δ (DMSO-d₆): 6.20 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.40 (m, 4H).

15

PREPARATION 21

Ethyl 5-amino-1-ethyl-6-oxo-3-thiophen-2-yl-1,8-dihydropyridazin-4-carboxylate

The title product of Preparation 20 (11.3 g, 47.8 mmol) was dissolved in dimethylformamide (135 ml) and potassium carbonate (26.4g, 190.9 mmol) was added. This mixture was heated to 70°C for 1h. Then it was cooled again to room temperature and bromoethane (14.3g, 242.2 mmol) in DMF (25 ml) was dropwise added to the mixture. After heating at 70°C for 72h, the reaction mixture was poured into water and extracted repeatedly with Et₂O. This organic phase was washed with 4% NaHCO₃, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. 12.2g of the desired final compound (87% yield) were obtained as an oil.

25

δ (CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.40 (m, 1H).

PREPARATION 22

30

Ethyl 3-oxo-3-(3-thienyl)propanoate

Diethyl carbonate (36.3 ml, 300 mmol) in toluene (18 ml) was heated to 60°C. At this temperature, potassium tert-butoxide (13.0 g, 120 mmol) was portionwise added and, once the addition was over, heated at 65°C for half an hour. Then the temperature is raised to 75°C and 3-acetylthiophene (9.2g, 73 mmol) in toluene (18 ml) was dropwise

35

added. The reaction mixture was heated at 80°C for 90 min, then allowed to reach room temperature and the precipitated solid was filtrated and washed thoroughly with ether. This solid was dissolved in water. After successive extractions with ethyl acetate, the organic phase was washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. A dark oil was obtained (12.0 g, 83% yield) as the desired final product.

δ (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.10 (m, 1H).

PREPARATION 23

10

Ethyl 5-oxo-4-(thiophen-3-carbonyl)-2,5-dihydroisoxazol-3-carboxylate

Sodium (2.5g, 0.11 mol) was dissolved at room temperature in ethanol (85ml). This solution was cooled in an ice-bath and the title product of Preparation 22 (12.0 g, 6.6 mmol) in ethanol (12 ml) was dropwise added. After 15 min at 0°C under stirring, ethyl chloroimido acetate (8.4 g, 55.4 mmol) in ethanol (12 ml) was dropwise added. After 1h at 0°C under stirring, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and left overnight under these conditions. Ethanol was removed under reduced pressure and the residue redissolved in water. This reaction mixture was then neutralized with 2N HCl and washed once with Et₂O. The aqueous phase was then acidified with 5N HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to yield the title product as an oil (9.2 g, 82%).

15

20

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.85 (bs, 1H).

PREPARATION 24

25

4-Thiophen-3-yl-1,6-dihydroisoxazolo[3,4-d]pyridazin-3,7-dione

The title product of Preparation 23 (9.2 g, 34.4 mmol) was suspended in ethanol (90 ml) and hydrazine monohydrate (5.9 ml, 122.1 mmol) was dropwise added. After 48 h at room temperature under stirring, the yellow solid was filtered and washed thoroughly with ethanol and ether. Once dried, 8.21 g of the desired final product were obtained. (77% yield).

30

δ (CDCl₃): 7.40 (bs, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.8 (bs, 1H).

PREPARATION 25

35

5-Amino-6-oxo-3-thiophen-3-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylic acid

The title product of Preparation 24 (6.2 g, 26.4 mmol) was suspended in ethanol and hydrazine monohydrate (4.9 ml, 100.7 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 18 h and the solid thus formed was filtered and washed with Et₂O. Once dried,

5 3.8 g of the desired final solid were obtained. (60%, yield).

δ (DMSO-d₆): 6.60 (s, 2H), 7.20-7.80 (bs, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.75 (s, 1H).

PREPARATION 26

10

Ethyl 5-amino-1-ethyl-6-oxo-3-thiophen-3-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylate

To a solution of the title product of Preparation 25 (3.8g, 15.9 mmol) in dimethylformamide (45 ml), potassium carbonate (6.6g, 63.6 mmol) was added. This mixture was heated to 70°C for 1h. Then it was cooled again to room temperature and
15 bromoethane (4.8 ml, 63.9 mmol) in DMF (9 ml) was added dropwise. After heating at 70°C for 18h, the reaction mixture was poured into water and extracted repeatedly with Et₂O. This organic phase was washed with 4% NaHCO₃, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. 3.8 g of the desired final compound were obtained as a solid (81% yield).

20 δ (CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.30 (m, 1H).

PREPARATION 27**25 1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid**

A mixture of the title compound of Preparation 5 (1.0 g, 3.8 mmol), quinoline-5-boronic acid (1.33 g, 7.7 mmol), anhydrous cupric acetate (1.05 g, 7.7 mmol), triethylamine (2.12 ml, 15.4 mmol) and activated molecular sieves (2 g, 4 Å) in dry dichloromethane (40 ml)
30 was stirred under air exposure at room temperature for 24 h. Acetic acid (0.88 ml, 15.4 mmol) was then added and the reaction was filtered. Finally, solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, dichloromethane-ethyl acetate-methanol) to yield the title product (586 mg, 35% yield).

35 LRMS: m/z 387 (M+1)⁺.

Retention Time: 9 min.

δ (DMSO- d_6): 1.36 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.63 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 12.46 (s, 1H).

5 **PREPARATION 28**

1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

10 To a stirred suspension of the title product of Example 15 (1.1 g, 3.02 mol) in ethanol (50 ml), 2N NaOH (2.3 ml, 4.6 mmol) was added dropwise and the resulting yellow solution was stirred at 80°C for 4 h. Then it was let to cool down and solvent was removed under reduced pressure. The solid thus obtained was suspended in water and acidified to pH 2 with HCl 2N. The solid thus obtained was filtered, washed with ethyl ether and dried to yield the title product (62%).

15 m.p. 255.1-256.7°C

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

PREPARATION 29

20

1-Ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (50%) from the title compound of Example 25 following the experimental procedure of Preparation 28.

25 LRMS: m/z 351 (M+1)⁺.

Retention Time: 8 min.

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

30 **PREPARATION 30**

1-Ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

35 Obtained as a solid (86%) from the title compound of Example 30 following the experimental procedure of Preparation 28.

m.p. 269.5-270.4°C.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.88 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.5 (s, 1H).

5

PREPARATION 31

1-Ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

10 Obtained as a solid (57%) from the title compound of Example 34 following the experimental procedure of Preparation 28.

LRMS: m/z 351 (M+1)⁺.

Retention Time: 8.0 min.

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.98 (bs, 1H).

15

PREPARATION 32

1-Ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

20 Obtained as a solid (80%) from the title compound of Example 36 following the experimental procedure of Preparation 28.

LRMS: m/z 355 (M+1)⁺.

Retention Time: 8 min.

25 δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

PREPARATION 33

30 **1-Ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acid**

Obtained as a solid (90%) from the title compound of Example 38 following the experimental procedure of Preparation 28.

LRMS: m/z 355 (M+1)⁺.

*Chromatographic method B.

Retention Time: 8 min.

δ (DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 13.07 (bs, 1H).

5

PREPARATION 34

1-Ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

To a suspension of the title product of Example 43 (1.8g, 4.3 mmol) in methanol (16 ml) 2N sodium hydroxide (4.3 ml, 8.7 mmol) was dropwise added. The reaction mixture was heated overnight at 80°C. Then it was acidified at room temperature with 2N HCl until pH=5, precipitating a white solid. After cooling in an ice-bath, 0.77 g of the desired final compound was isolated by filtration. (52% yield).

δ (CDCl₃): 1.33 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.96 (s, 1H).

15

PREPARATION 35

1-Ethyl-5-(4-methylpyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thiophen-2-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylic acid

20

Obtained as a solid (93%) from the title product of Example 49 following the experimental procedure described in Preparation 34.

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.70 (s, 1H).

25

PREPARATION 36

1-Ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

30

Obtained as a solid (45%) from the title product of Example 52 following the experimental procedure described in Preparation 34.

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H).

35

PREPARATION 37

1-Ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

- 5 Obtained as a solid (57%) from the title product of Example 58 following the experimental procedure described in Preparation 34.

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H).

10

PREPARATION 38

Ethyl 3-(4-methylphenyl)-3-oxopropanoate

- To an ice-cooled solution of sodium hydride (3.13 g, 78.25 mmol) in diethyl carbonate (75 ml) was dropwise added a solution of 4-methyl acetophenone (5 g, 37.3 mmole) in diethyl carbonate (3ml). The mixture was stirred at room temperature for 30 min and at 85 °C for 2 hours, then poured into ice-water-acetic acid (50:50:1 vol.), extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried and concentrated to yield an oil which was distilled (120 °C, 0.1 mbar) to afford a colourless oil (6.98 g, 91% yield).

- 15 δ (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H).

20

PREPARATION 39

Ethyl 4-(4-methylbenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate

- 25 To an ice-cooled suspension of sodium hydride (3.48 g, 144.1 mmol) in tetrahydrofuran (200 ml) the title compound of Preparation 38 (14.1 g, 68.6 mmol) in 70 ml of tetrahydrofuran was dropwise added, and the mixture stirred at 0° C for 20 min. A solution of ethyl chloro(hydroxylamino)acetate (11.4 g, 75.5 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) was slowly added and the final mixture was stirred at 0 °C for 30 min. and at room temperature for one additional hour. The reaction was quenched by the addition of water (1.23 ml, 68.3 mmole), the mixture was concentrated and the residue thus obtained was suspended in water (200 ml), acidified with HCl 2N to pH=1 and extracted with ethyl acetate (150 ml x 4). The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated under reduced pressure to yield the title product as a yellowish oil (19.6 g, 95% yield).

- 35 δ (DMSO- d_6): 1.18 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

73

LRMS (m/z): 276 (M+1)⁺.

Retention Time: 6.62 min.

PREPARATION 40

5

4-(4-Methylphenyl)-1,6-dihydroisoxazolo[3,4-d]pyridazine-3,7-dione

Hydrazine monohydrate (12.17 g, 243 mmol) was added dropwise to a solution of the title compound of Preparation 39 (19.8 g, 88.5 mmol) in dry ethanol (171 ml) and the resulting mixture was stirred overnight. After cooling with an ice bath, a precipitate was formed

10 which was collected by filtration and washed with cold ethanol to yield the title compound (18.6 g, 95% yield) as a light brown solid.

 δ (DMSO-d₆): 2.35 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).LRMS (m/z): 244 (M+1)⁺.

Retention Time: 5.82 min.

15

PREPARATION 41**5-Amino-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid**

Hydrazine monohydrate (13.1 g, 263 mmol) was added dropwise to a suspension of the title compound of Preparation 40 (18.8 g, 88.5 mmol) in dry ethanol (210 ml) and the resulting mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the mixture was further cooled with an ice bath and a precipitate was formed which was collected by filtration and washed with cold ethanol and diethyl ether to yield the title compound (10.1 g, 60% yield) as a yellow solid.

25 δ (DMSO-d₆): 2.30 (s, 3H), 6.60 (bs, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.30 (d, 2H).

LRMS (m/z): 246 (M+1)⁺.

Retention Time: 6.02 min.

PREPARATION 42

30

Ethyl 5-amino-1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a suspension of the title compound of Preparation 41 (8.5 g, 34.7 mmol) and anhydrous potassium carbonate (28.7 g, 208 mmol) in dry dimethylformamide (116 ml)

* Chromatographic method B.
* Chromatographic method B

74

was added ethyl bromide (22.69 g, 208 mmol) and the resulting mixture was stirred at 60 °C overnight. The mixture was cooled down, filtered, concentrated and the residue thus obtained was diluted with dichloromethane (350 ml), washed with water and brine, dried and concentrated to yield 13.4 g of a solid which was recrystallised from EtOH to afford the title compound (6.96 g, 67% yield) as yellow crystals.

δ (DMSO- d_6): 0.8 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.38 (bs, 2H).

LRMS (m/z): 302 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 9.67 min.

10

PREPARATION 43

1-Ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

15 To a stirred suspension of the title product of Example 65 (350 mg, 0.92 mol) in ethanol (3 ml) 2N NaOH (0.78 ml, 1.57 mol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 60 °C for 3 hours. Then it was let to cool down and solvent was removed under reduced pressure. The residue was redissolved in water (20 ml) and the solution was adjusted to pH=2 with HCl 2N. The solid thus obtained was filtered, washed with ethyl

20 ether and dried to yield the title product (48%).

δ (DMSO- d_6): 1.32 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

LRMS (m/z): 351 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 9 min.

25

PREPARATION 44

1-Ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

30 Obtained as a solid (82%) from the title compound of Example 66 following the procedure of Preparation 43.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

LRMS (m/z): 401 ($M+1$)⁺.

35 Retention Time: 11 min.

PREPARATION 45**1-Ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylic acid**

Obtained as a solid (85%) from the title compound of Example 67 following the procedure of Preparation 43.

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.67 (s, 1H).

LRMS (m/z): 385 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 9 min.

PREPARATION 46**1-Chloroethyl isopropyl carbonate**

To a solution of isopropanol (1.09 g, 18.27 mmol) and pyridine (1.45 g, 18.35 mmol) in of dichloromethane (30 ml) at -78 °C was dropwise added (10 minutes) 1-chloroethyl chloroformate (2.66 g, 18.60 mmol) under argon. After the addition, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to warm to rt and stirred at that temperature overnight. The reaction was diluted with additional dichloromethane (20 ml), washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the title compound as a colourless oil (3 g, 97% yield).

δ (CDCl₃): 1.33 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.84 (d, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.43 (q, 1H).

PREPARATION 47**1-Chloroethyl cyclohexyl carbonate**

Obtained as an oil (96%) from cyclohexanol and 1-chloroethyl chloroformate following the procedure of Preparation 46.

δ (CDCl₃): 1.23-2.0 (m, 10H), 1.84 (d, 3H), 4.66 (m, 1H), 6.43 (q, 1H).

PREPARATION 48**1-Chloroethyl ethyl carbonate**

Obtained as an oil (90%) from ethanol and 1-chloroethyl chloroformate following the procedure of Preparation 48.

δ (CDCl₃): 1.27 (t, 3H), 1.82 (d, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.42 (q, 1H).

5

PREPARATION 49

1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (56%) from the title compound of Example 78 following the experimental procedure of Preparation 28.

10

LRMS: m/z 393 (M+1)⁺.

PREPARATION 50

15 1-Ethyl-5-(pyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thiophen-3-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (90%) from the title product of Example 108 following the experimental procedure described in Preparation 34.

LRMS: m/z 343 (M+1)⁺.

20

Retention Time: 7 min.

PREPARATION 51

25 1-Ethyl-5-(4-methylpyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thiophen-3-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (93%) from the title product of Example 119 following the experimental procedure described in Preparation 34.

LRMS: m/z 357 (M+1)⁺.

Retention Time: 7 min.

30

PREPARATION 52

1-Ethyl-5-([1,7]naphthyridin-5-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid

Obtained as a solid (45%) from the title product of Example 177 following the experimental procedure described in Preparation 34.

LRMS: m/Z 388 (M+1)⁺.

Retention Time: 7.1 min.

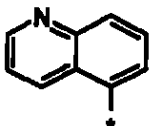
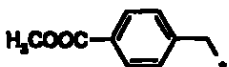
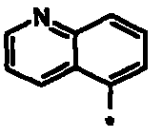
5

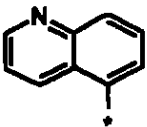
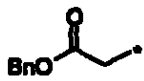
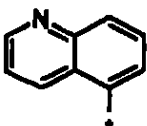
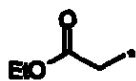
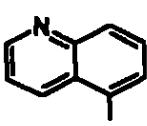
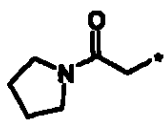
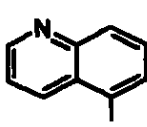
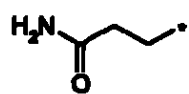
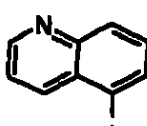
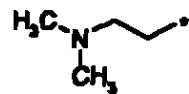
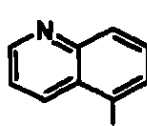
EXAMPLES

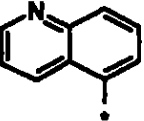
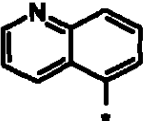
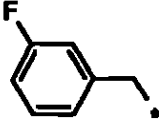
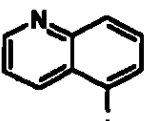
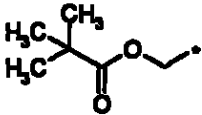
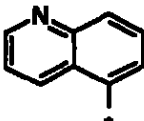
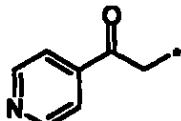
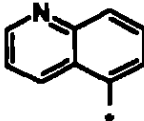
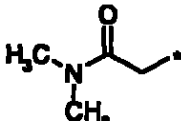
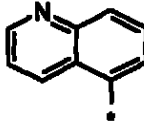
In the following tables some acronyms have been used with the following meanings:

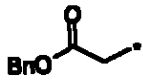
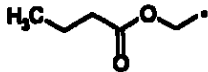
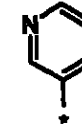
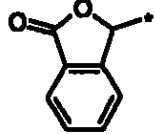
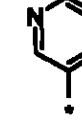
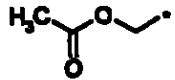
Acronym	Meaning
AcO	Acetyloxy
Et	Ethyl
Bn	Benzyl
BoC	tert-butyloxycarbonyl
Me	Methyl
Ph	Phenyl

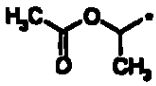
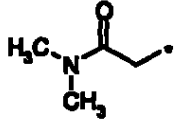
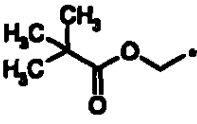
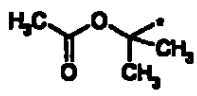
10

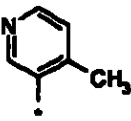
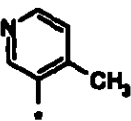
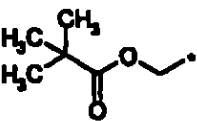
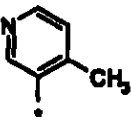
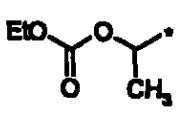
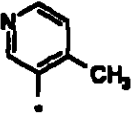
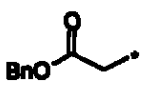
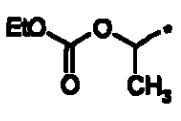
EXAMPLE	R1	R2	R3	R4
1	Et			Ph
2	Et		Bn	Ph

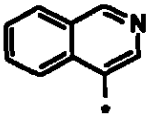
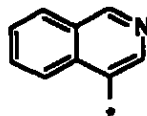
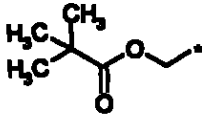
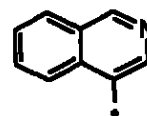
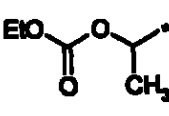
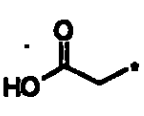
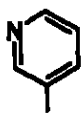
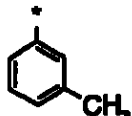
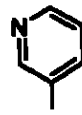
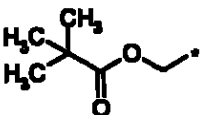
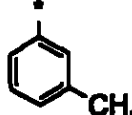
3	Et			Ph
4	Et			Ph
5	Et			Ph
6	Et			Ph
7	Et			Ph
8	Et			Ph

9	Et			Ph
10	Et			Ph
11	Et			Ph
12	Et			Ph
13	Et			Ph
14	Et			Ph

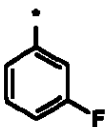
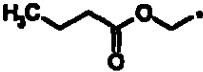
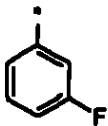
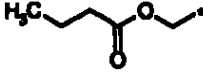
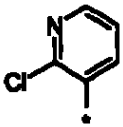
15	Et		Et	Ph
16	Et			Ph
17	Et			Ph
18	Et			Ph
19	Et			Ph

20	Et			Ph
21	Et			Ph
22	Et		Bn	Ph
23	Et			Ph
24	Et			Ph

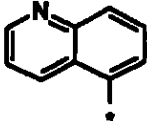
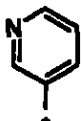
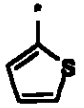
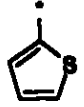
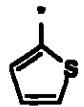
25	Et		Et	Ph
28	Et			Ph
27	Et			Ph
28	Et			Ph
29	Et			Ph

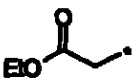
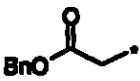
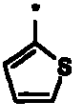
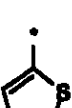
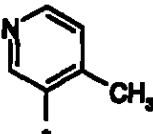
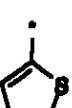
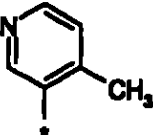
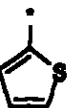
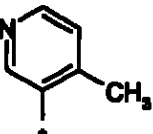
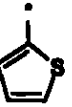
30	Et		Et	Ph
31	Et			Ph
32	Et			Ph
33	Et			Ph
34	Et		Et	
35	Et			

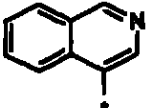
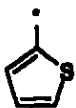
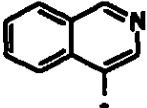
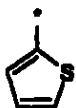
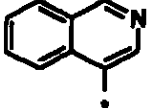
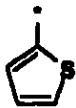
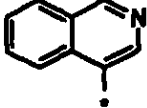
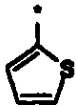
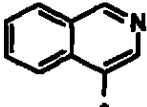
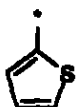
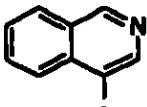
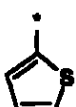
84

36	Et		Et	
37	Et			
38	Et		Et	
39	Et			
40	Et		Et	Ph

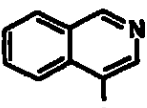
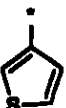
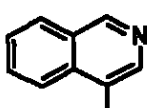
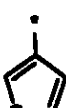
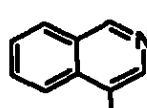
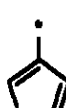
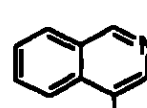
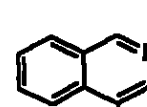
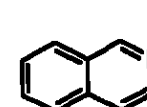
85

41	Et		Me	Ph
42	Et		Me	Ph
43	Et		Et	
44	Et			
45	Et			

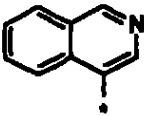
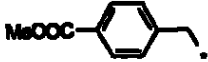
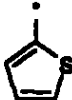
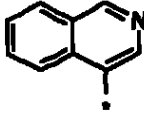
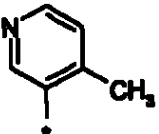
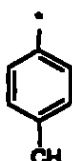
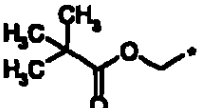
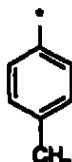
46	Et			
47	Et			
48	Et		Bn	
49	Et		Et	
50	Et			
51	Et			

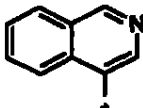
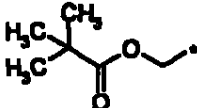
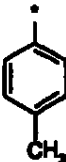
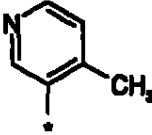
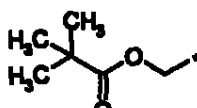
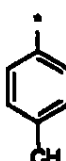
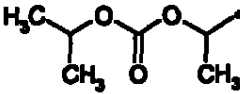
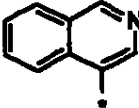
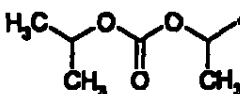
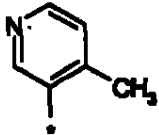
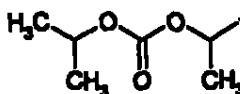
52	Et		Et	
53	Et		AcOCH ₂ CH ₂ •	
54	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ •	
55	Et		EtO-C(=O)-CH ₂ •	
56	Et		BnO-C(=O)-CH ₂ •	
57	Et		Bn	

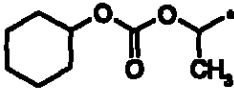
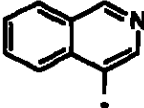
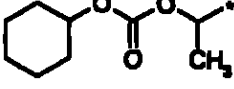
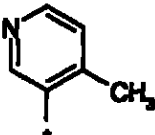
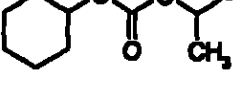
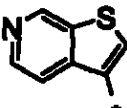
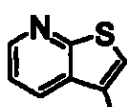
~~88~~
88

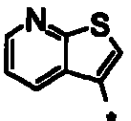
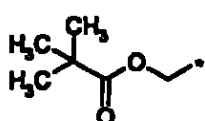
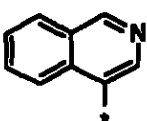
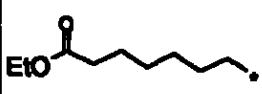
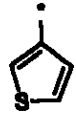
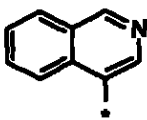
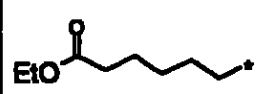
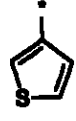
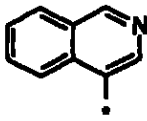
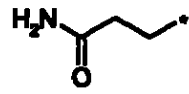
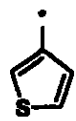
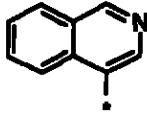
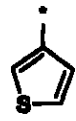
58	Et		Et	
59	Et		AcOCH ₂ CH ₂ •	
60	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ •	
61	Et		EtO-C(=O)-CH ₂ •	
62	Et		BnO-C(=O)-CH ₂ •	
63	Et		F-C ₆ H ₄ -CH ₂ •	

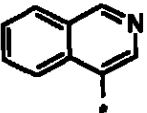
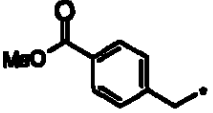
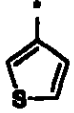
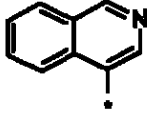
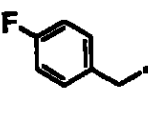
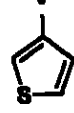
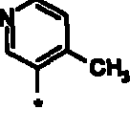
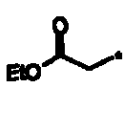
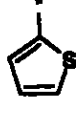
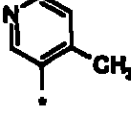
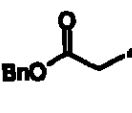
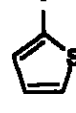
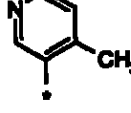
89

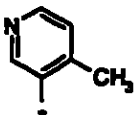
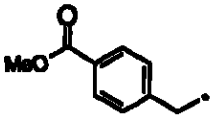
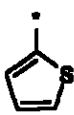
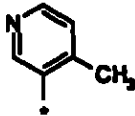
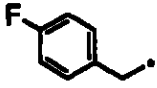
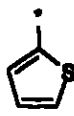
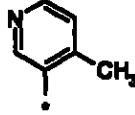
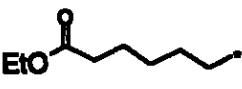
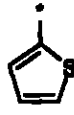
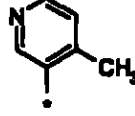
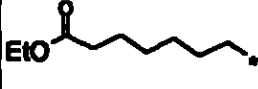
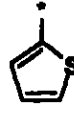
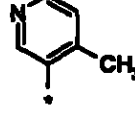
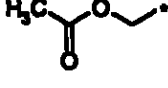
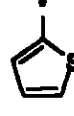
64	Et			
65	Et		Et	
66	Et		Et	
67	Et		Et	
68	Et			

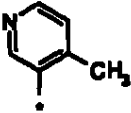
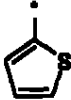
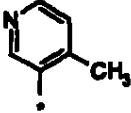
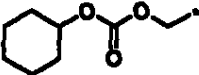
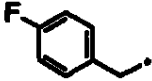
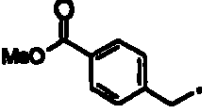
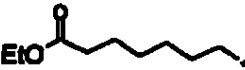
69	Et			
70	Et			
71	Et			Ph
72	Et			Ph
73	Et			Ph

74	Et			Ph
75	Et			Ph
76	Et			Ph
77	Et		Et	Ph
78	Et		Et	Ph

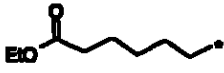
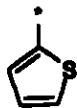
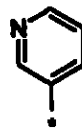
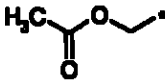
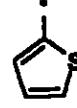
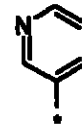
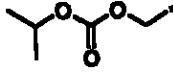
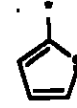
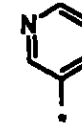
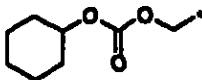
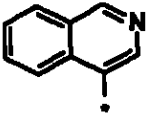
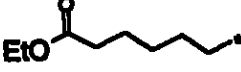
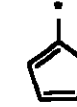
79	Et			Ph
80	Et			
81	Et			
82	Et			
83	Et		Bn	

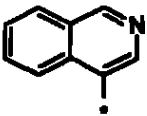
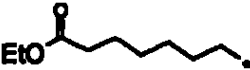
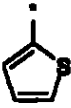
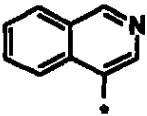
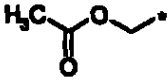
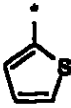
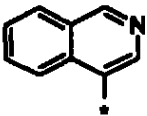
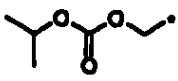
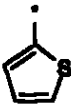
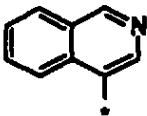
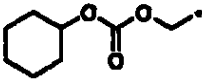
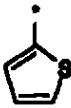
84	Et			
85	Et			
86	Et			
87	Et			
88	Et		Bn	

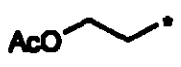
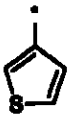
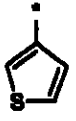
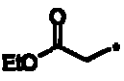
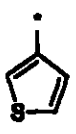
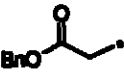
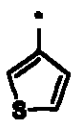
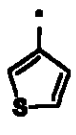
89	Et			
90	Et			
91	Et			
92	Et			
93	Et			

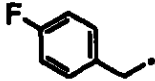
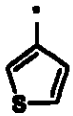
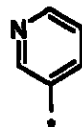
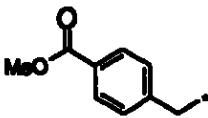
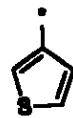
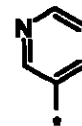
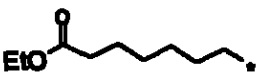
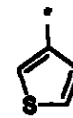
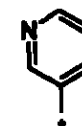
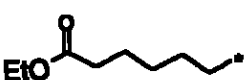
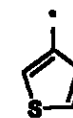
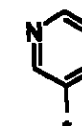
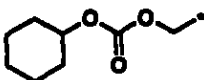
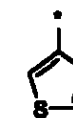
94	Et			
95	Et			
96	Et			
97	Et			
98	Et			

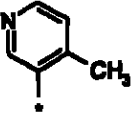
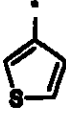
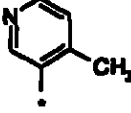
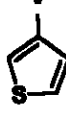
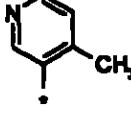
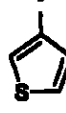
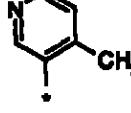
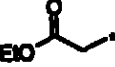
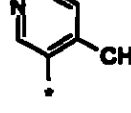
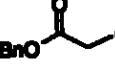
96

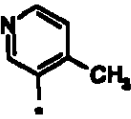
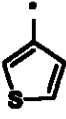
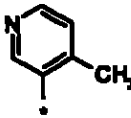
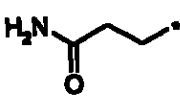
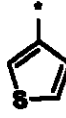
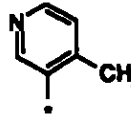
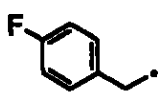
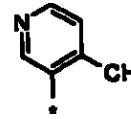
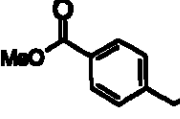
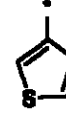
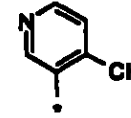
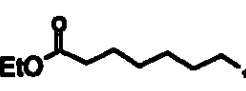
99	Et			
100	Et			
101	Et			
102	Et			
103	Et			

104	Et			
105	Et			
106	Et			
107	Et			
108	Et		Et	

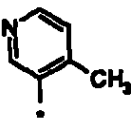
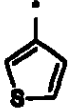
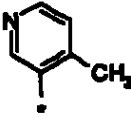
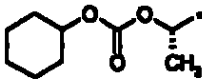
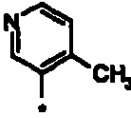
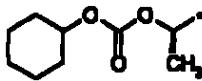
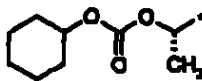
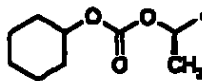
109	Et			
110	Et			
111	Et			
112	Et			
113	Et		Bn	

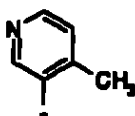
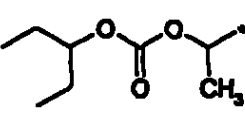
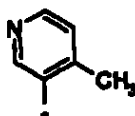
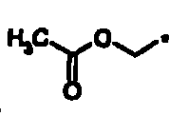
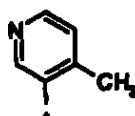
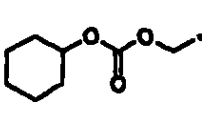
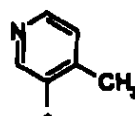
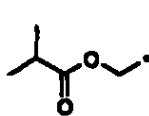
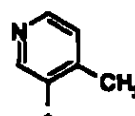
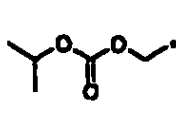
114	Et			
115	Et			
116	Et			
117	Et			
118	Et			

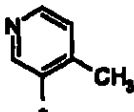
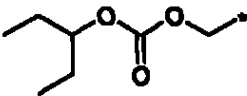
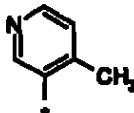
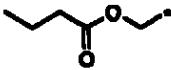
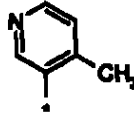
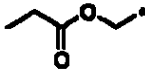
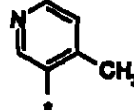
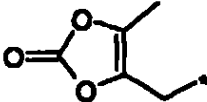
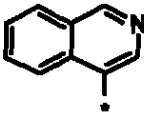
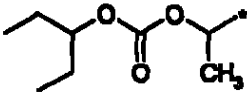
119	Et		Et	
120	Et			
121	Et			
122	Et			
123	Et			

124	Et		Bn	
125	Et			
126	Et			
127	Et			
128	Et			

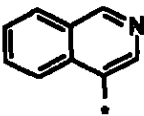
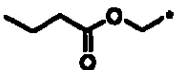
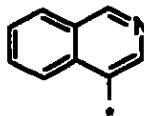
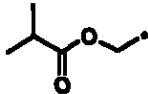
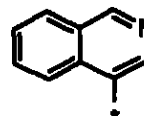
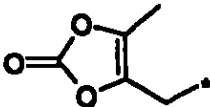
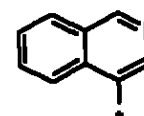
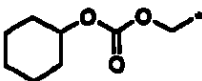
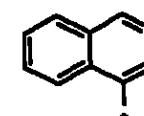
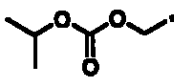
102

129	Et			
130	Et			Ph
131	Et			Ph
132	Et			Ph
133	Et			Ph

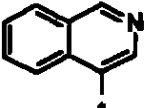
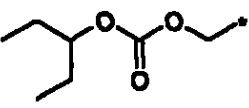
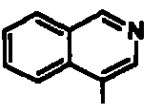
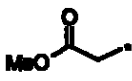
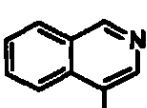
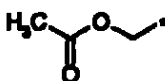
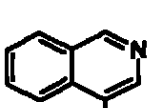
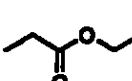
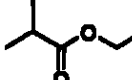
134	Et			Ph
135	Et			Ph
136	Et			Ph
137	Et			Ph
138	Et			Ph

139	Et			Ph
140	Et			Ph
141	Et			Ph
142	Et			Ph
143	Et			Ph

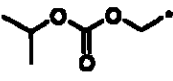
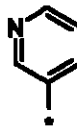
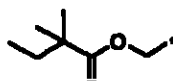
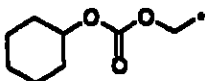
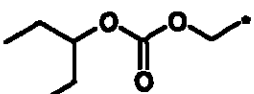
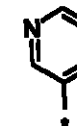
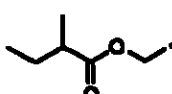
(05)

144	Et			Ph
145	Et			Ph
146	Et			Ph
147	Et			Ph
148	Et			Ph

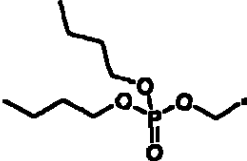
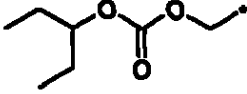
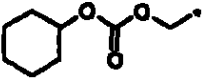
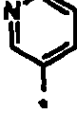
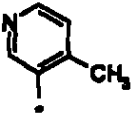
106

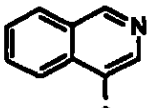
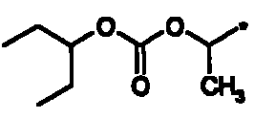
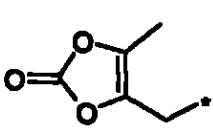
149	Et			Ph
150	Et			Ph
151	Et			Ph
152	Et			Ph
153	Et			Ph

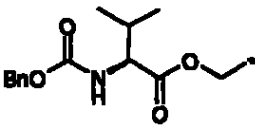
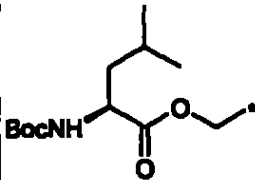
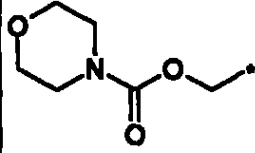
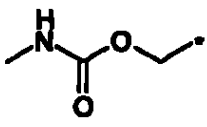
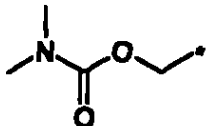
107

154	Et			Ph
155	Et			Ph
156	Et			Ph
157	Et			Ph
158	Et			Ph

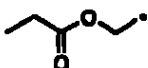
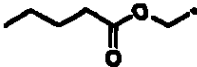
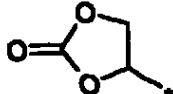
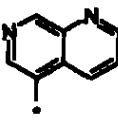
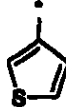
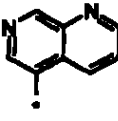
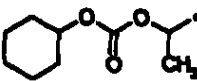
108

159	Et			Ph
160	Et			
161	Et			
162	Et			Ph
163	Et			Ph

164	Et			Ph
165	Et			Ph
166	Et			Ph
167	Et			Ph
168	Et			Ph

169	Et			Ph
170	Et			Ph
171	Et			Ph
172	Et			Ph
173	Et			Ph

111

174	Et			Ph
175	Et			Ph
176	Et			Ph
177	Et		Et	
178	Et			Ph

EXAMPLE 1

4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-8-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-
 5 dihydropyridazine-4-carboxylate

To a stirred mixture of the title product of Preparation 27 (90 mg, 0.23 mmol) in dry acetone (2 ml), potassium carbonate (36 mg, 0.26 mmol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred for a while. Then, methyl 4-bromomethylbenzoate (47 mg, 0.2 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at 40°C for 20 h. Solvent was then removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane-ethyl acetate) to yield the title product (80 mg, 50% yield).

LRMS: m/z 535 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

¹H(CDCl₃): 1.49 (t, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.37 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.94 (m, 1H).

EXAMPLE 2

Benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (57%) from the title product of Preparation 27 and benzyl bromide following the experimental procedure of Example 1.

LRMS: m/z 477 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

¹H(CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.52 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.98 (m, 1H).

EXAMPLE 3

2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (38%) from the title product of Preparation 27 and benzyl bromoacetate following the experimental procedure of Example 1. Dry DMF was used as solvent.

LRMS: m/z 535 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

¹H(CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.28 (m, 10H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.95 (m, 1H).

EXAMPLE 4

2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (56%) from the title product of Preparation 27 and ethyl bromoacetate

5 following the experimental procedure of Example 1. Dry DMF was used as solvent.

LRMS: m/z 473 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

¹H(CDCl₃): 1.12 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H),
10 8.99 (s, 1H).

EXAMPLE 5

2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (66%) from the title product of Preparation 27 and 2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl chloroacetate following the experimental procedure of Example 1. Dry DMF was used as solvent.

LRMS: m/z 498 (M+1)⁺.

20 Retention Time: 14 min.

¹H(CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.95 (m, 1H).

EXAMPLE 6

3-Amino-3-oxopropyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (29%) from the title product of Preparation 27 and 3-chloropropionamide hydrochloride following the experimental procedure of Example 1. Dry DMF was used as solvent.

LRMS: m/z 458 (M+1)⁺.

Retention Time: 11 min.

¹H(CDCl₃): 1.50 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.00 (m, 1H).
35

EXAMPLE 7**2-(Dimethylamino)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

To a stirred mixture of the title product of Preparation 27 (80 mg, 0.23 mmol) in dry acetone (2 ml), potassium carbonate (70 mg, 0.50 mmol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred for a while. Then, (2-chloroethyl)dimethylamine hydrochloride (36 mg, 0.25 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at 40°C for 24 h. Then potassium iodide (42 mg, 0.25 mmol) was added and the final mixture was stirred at it for 3 days. Solvent was then removed under reduced pressure and the resulting residue was partitioned between water and ethyl acetate and the organic layer was washed with 4% NaHCO₃ and brine. Finally it was purified by flash column chromatography (EtO₂, dichloromethane-ethyl acetate-methanol) to yield the title product (30 mg, 29% yield).

LRMS: m/z 458 (M+1)⁺.

Retention Time: 8 min.

EXAMPLE 8**2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (29%) from the title product of Preparation 27 and (2-bromoethyl)-carbamic acid tert-butyl ester following the experimental procedure of Example 1.

LRMS: m/z 530 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

¹H(CDC₃)₂: 1.40 (s, 9H), 1.48 (t, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

EXAMPLE 9**2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

115

Obtained as a solid (53%) from the title product of Preparation 27 and 2-bromoethyl acetate following the experimental procedure of Example 1. Dry DMF was used as solvent.

LRMS: m/z 473 (M+1)⁺.

5 Retention Time: 14 min.

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

EXAMPLES 10-13

10

3-Fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

15

2-Oxo-2-pyridin-4-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

20

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 27 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 1. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 1.

Table 1

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
10	495	17
11	501	17
12	506	14
13	472	12

25

EXAMPLE 14

2-Aminoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

A solution of the title product of Example 8 (20 mg, 0.037 mmol) in ethanol saturated with HCl was stirred at rt for 1 h. Solvent was then removed under reduced pressure and to
5 yield the title product (23 mg, 99% yield).

LRMS: m/z 430 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 8 min.

EXAMPLE 15

10

Ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

A mixture of the title compound of Preparation 4 (6.0 g, 20.9 mmol), 3-bromopyridine (2.41 ml, 25.1 mmol), anhydrous cuprous iodide (398 mg, 2.1 mmol), N,N'-

15 dimethylethylenediamine (0.44 ml, 4.18 mmol) and potassium carbonate (6.1 g, 43.9 mmol) in dry dioxane (20 ml) was stirred under argon at 130°C for 48 h. It was let to cool down and filtered. The precipitate was thoroughly washed with dichloromethane. Finally, solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, dichloromethane-ethyl acetate) to yield the title product
20 (1.22 g, 18% yield).

LRMS: m/z 365 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 14 min.

¹H(CDCl₃): 0.75 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.43 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

25

EXAMPLE 16**2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate**

30 To a stirred mixture of the title product of Preparation 28 (80 mg, 0.24 mmol) in dry DMF (2 ml), potassium carbonate (86 mg, 0.47 mmol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred for a while. Then, benzyl bromoacetate (42 μ l, 0.26 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at rt for 3 h. It was poured onto water and extracted with ethyl ether three times. The combined organic layers were washed with
35 brine and dried. Solvent was then removed under reduced pressure and the resulting

residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, dichloromethane-ethyl acetate) to yield the title product (58 mg, 50% yield).

LRMS: m/z 485 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

5 δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.44 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (m, 1H).

EXAMPLE 17

10 (Butyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a stirred mixture of the title product of Preparation 28 (30 mg, 0.09 mmol) in dry DMF (1 ml), diisopropylethylamine (18 μ l, 0.107 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for a while. Then, chloromethyl butyrate (10 μ l, 0.10 mmol) was added
15 dropwise and the final mixture was stirred at 50°C for 4 h and then at rt for 2 days. Solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane-ethyl acetate) to yield the title product (40 mg, 52% yield).

LRMS: m/z 437 (M+1)⁺.

20 Retention Time: 15 min.

δ (DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.35 (s, 1H).

EXAMPLE 18

25

3-Oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (89%) from the title product of Preparation 28 and 3-bromophthalide following the experimental procedure of Example 16.

30 LRMS: m/z 469 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

δ (DMSO-d₆): 1.32 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

35

EXAMPLE 19

(Acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (74%) from the title product of Preparation 28 and bromomethyl acetate following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 409 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

¹H(CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.01 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (s, 2H).

10

EXAMPLE 20

1-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (48%) from the title product of Preparation 28 and 1-chloroethyl acetate (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 423 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

¹H(DMSO-d₆): 0.81 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.87 (q, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.33 (s, 1H).

20

EXAMPLES 21-24

2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

1-(Acetyloxy)-1-methylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 28 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 17. The ESI/MS

data and HPLC retention times are summarized in Table 2.

35

Table 2

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
21	421	6.8
22	427	9.2
23	451	17
24	437	15

5

EXAMPLE 25

Ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (20%) from the title compound of Preparation 4 and 4-methyl-3-bromopyridine following the experimental procedure of Example 15.

m.p. 166.0-167.2°C.

δ (DMSO- d_6): 0.66 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).

15

EXAMPLE 26

[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (73%) from the title product of Preparation 29 and chloromethyl pivalate following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 465 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

δ (DMSO- d_6): 1.012 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

25

EXAMPLE 27

| * Chromatographic method B

120

1-[(Ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (9%) from the title product of Preparation 29 and 1-chloroethyl carbonate (Preparation 48) following the experimental procedure of Example 17.

5 LRMS: m/z 467 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

EXAMPLE 28**10 2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

A mixture of the title compound of Preparation 6 (550 mg, 1.35 mmol), 4-methyl-3-bromopyridine (0.18 ml, 1.62 mmol), anhydrous cuprous iodide (26 mg, 0.13 mmol), N,N'-dimethylethylenediamine (29 μ l, 0.27 mmol) and potassium carbonate (373 mg, 2.7 mmol)
15 in dry dioxane (1.5 ml) was stirred under argon at 130°C for 24 h. It was let to cool down and filtered. The precipitate was thoroughly washed with dichloromethane. Finally, solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, dichloromethane-ethyl acetate) to yield the title product (100 mg, 15% yield).

20 m.p. 114.9-115.6°C.

δ (DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.30 (m, 10H), 8.22 (m, 3H), 9.05 (m, 1H).

EXAMPLE 29

25

1-[(Ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (47%) from the title product of Preparation 28 and 1-chloroethyl ethyl carbonate (Preparation 48) following the experimental procedure of Example 17.

30 LRMS: m/z 453 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

δ (DMSO-d₆): 0.82 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.06 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.82 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

35

EXAMPLE 30

Ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (34%) from the title compound of Preparation 4 and 4-

5 bromoisoquinoline following the experimental procedure of Example 15.

LRMS: m/z 415 (M+1)⁺.

Retention Time: 8.9 min.

δ (CDCl₃): 0.46 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.78 (m, 3H), 8.16 (m, 4H).

10

EXAMPLE 31**[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

15 Obtained as a solid (50%) from the title product of Preparation 30 and chloromethyl pivalate following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 501 (M+1)⁺.

Retention Time: 19 min.

20 δ (DMSO-d₆): 0.91 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

EXAMPLE 32

25 **1-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (50%) from the title product of Preparation 30 and 1-chloroethyl ethyl acetate (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) following the experimental procedure of Example 17.

30 LRMS: m/z 473 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

| * Chromatographic method B

δ (DMSO- d_6): 0.40 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 5.39 (q, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

5

EXAMPLE 33

([(1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl]oxy)acetic acid

A mixture of the title compound of Example 16 (57 mg, 0.1 mmol) and 10% palladium on charcoal (8 mg) in THF (5 ml) was shaken under hydrogen at room temperature and atmospheric pressure for 1 h. The catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound that was purified by preparative HPLC/MS.

LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺.

15

Retention Time: 11 min.

EXAMPLE 34

Ethyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (42%) from the title compound of Preparation 10 and 3-bromopyridine following the experimental procedure of Example 15.

m.p.: 130.8-131.9°C.

δ (CDCl₃): 0.76 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

25

EXAMPLE 35

[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (73%) from the title product of Preparation 31 and chloromethyl pivalate following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 485 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 17 min.

δ (CDCl₃): 1.01 (s, 9H), 1.43 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (m, 2H).

EXAMPLE 36

5

Ethyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (32%) from the title compound of Preparation 13 and 3-bromopyridine following the experimental procedure of Example 15.

10

LRMS: m/z 383 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

δ (CDCl₃): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.48 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (m, 2H).

15

EXAMPLE 37

(Butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (36%) from the title product of Preparation 32 and chloromethyl butyrate following the experimental procedure of Example 17.

20

LRMS: m/z 455 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

δ (CDCl₃): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.49 (m, 2H).

25

EXAMPLE 38

Ethyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (50%) from the title compound of Preparation 18a and 3-bromopyridine following the experimental procedure of Example 15.

30

LRMS: m/z 383 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

δ (CDCl₃): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (m, 2H).

35

EXAMPLE 39

(Butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (19%) from the title product of Preparation 33 and chloromethyl butyrate following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 455 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

¹H(CDCl₃): 0.91 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.49 (m, 2H).

EXAMPLE 40

Ethyl 5-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (27%) from the title product of Preparation 4 and 2-chloropyridin-3-boronic acid following the experimental procedure of Preparation 27.

LRMS: m/Z 399 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

¹H(CDCl₃): 0.89 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.55 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.22 (m, 1H).

EXAMPLE 41

25

Methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (9%) from the title product of Preparation 16b and 3-bromopyridine following the experimental procedure of Example 15.

m.p. 180.0-180.6°C.

¹H(DMSO-d₆): 1.34 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 9.27 (s, 1H).

EXAMPLE 42

35

Methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (56%) from the title product of Preparation 16b and 5-quinolineboronic acid following the experimental procedure of Preparation 27.

5 LRMS: m/z 401 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

¹H(CDC₆): 1.61 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 9.11 (m, 1H).

10

EXAMPLE 43**Ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

In a pressure reactor were placed the title product of Preparation 21 (1.0 g, 3.41 mmol), 3-bromopyridine (0.65 g, 4.09 mmol), copper(I) iodide (85 mg, 0.34 mmol), potassium carbonate (0.99 g, 7.2 mmol), N,N-dimethylethylenediamine (60 mg, 0.68 mmol) and dioxane (5 ml). This mixture was heated at 120°C for 48h under argon. Once at room temperature, the reaction mixture was filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂:MeOH 98:2 as eluent). 0.56 g (44% yield) of the desired final product as a white-off solid were isolated.

m.p.: 123.8-124.6°C

¹H(DMSO-d₆): (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.3 (m, 3 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 7.0 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.4 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 8.4 (m, 1 H) 9.2 (s, 1 H)

25

EXAMPLE 44**2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

A mixture of the title product of Preparation 34 (0.1 g, 0.29 mmol), potassium carbonate (0.12 g, 0.87 mmol) and 2-bromoethylacetate (53 mg, 0.32 mmol) in dimethylformamide (3 ml) were heated at 50°C for 4 h. Once at room temperature, it was poured into water and extracted with ethyl acetate. After successively washing of the organic phase with

35

126

aqueous 4% NaHCO₃, water and brine, it was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. 80 mg (87% yield) of the desired final product were obtained.

m.p. 137.9-139.5 °C

- 5 δ (DMSO-*d*₆): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.0 (m, 3 H) 3.5 (m, 2 H) 3.9 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (m, 4 H) 9.2 (s, 1 H)

EXAMPLE 45

- 10 **2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (29%) from the title product of Preparation 34 and 2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl bromide following the experimental procedure described in Example 44.

- 15 m.p.: 151.4-153.6°C.

δ (DMSO-*d*₆): 1.3 (m, 12 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.4 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H) 9.2 (s, 1 H).

20

EXAMPLE 46

2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 25 Obtained as a solid (88%) from the title product of Preparation 34 and ethyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 44.

m.p.: 125.8-127.0°C

δ (DMSO-*d*₆): 1.1 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.1 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 7.0 (m, 1 H) 7.2 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.4 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (m, 2 H) 9.3 (s, 1 H)

30

EXAMPLE 47

2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (77%) from the title product of Preparation 34 and benzyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 44.

m.p.: 110.9-111.4°C

δ (DMSO- d_6): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H)
5 6.9 (m, 1 H) 7.2 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 6 H) 7.5 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 8.4 (s, 2 H) 9.3 (s, 1 H)

EXAMPLE 48

10 **Benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (42%) from the title product of Preparation 34 and benzyl bromide following the experimental procedure described in Example 44.

m.p.: 143.1-144.9°C

15 δ (DMSO- d_6): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.3 (s, 2 H) 6.9 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 7.6 (m, 2 H) 8.4 (dd, J=10.6, 2.7 Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H)

EXAMPLE 49

20

Ethyl 1-ethyl-5-(4-methylpyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thiophen-2-yl-1,6-dihydropyridazin-4-carboxylate

Obtained as a solid (41%) from the title product of Preparation 21 and 4-methyl-3-bromopyridine following the experimental procedure described in Example 43.

25 m.p.: 159.5-160.2°C

δ (DMSO- d_6): 0.87 (t, 3H), 1.35 (t, 3 H), 2.21 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.17 (q, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.90 (s, 1 H).

30

EXAMPLE 50

2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

A mixture of the title product of Preparation 35 (0.15g, 0.42 mmol), potassium carbonate
35 (0.17g, 12.63 mmol) and 2-bromoethylacetate (77.2 mg, 0.46 mmol) in dimethylformamide

128

(4 ml) were heated at 50°C for 4h. Once at room temperature, solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 as eluent). 0.13 g (66%) of the desired final product were isolated.

m.p.: 161.0-161.6°C

- 5 δ (DMSO-*d*₆): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 2.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 3 H) 3.9 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 9.0 (s, 1 H)

EXAMPLE 51

10

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (62%) from the title product of Preparation 35 and 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl bromide following the experimental procedure described in

15 Example 50.

m.p.: 161.8-162.4°C.

- δ (DMSO-*d*₆): 1.3 (m, 12 H) 2.2 (s, 3 H) 2.9 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.1 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.9 (s, 1 H)

20

EXAMPLE 52

Ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 25 Obtained as a solid (32%) from the title product of Preparation 21 and 4-bromoisoquinoline following the experimental procedure described in Example 43.

m.p. 176.3-177.0°C

- δ (DMSO-*d*₆): (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (m, 3 H) 2.6 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.9 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (d, J=14.5 Hz, 2 H).

30

EXAMPLE 53

2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

A mixture of the title product of Preparation 36 (0.15 g, 0.36 mmol), potassium carbonate (0.15 g, 1.08 mmol) and 2-bromoethylacetate (66.6 mg, 0.40 mmol) in dimethylformamide (3 ml) were heated at 50°C for 4 h. Once at room temperature, solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 as eluent). 0.13 g (72% yield) of the desired final product were isolated.

m.p.: 155.2-156.7°C

¹H(DMSO-d₆): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 3.0 (s, 2 H) 3.5 (s, 2 H) 4.2 (q, J=6.6 Hz, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (s, 1 H) 7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 7.9 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H).

EXAMPLE 54

15

2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (50%) from the title product of Preparation 36 and 2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl bromide following the experimental procedure described in

20 Example 53.

m.p.: 146.1-147.5°C

¹H(DMSO-d₆): 1.3 (s, 9 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.8 (s, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 6.6 (s, 1 H) 6.9 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)

25

EXAMPLE 55**2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

30

Obtained as a solid (78%) from the title product of Preparation 36 and ethyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 53.

m.p. 141.6-142.3°C

¹H(DMSO-d₆): 1.1 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 3.9 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=6.2 Hz, 1 H)

35

7.7 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H)
8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)

EXAMPLE 56

5

2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (57%) from the title product of Preparation 36 and benzyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 53.

10

m.p.: 148.2-149.8°C

δ (DMSO- d_6): 1.4 (m, 3 H) 3.3 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H).

15

EXAMPLE 57

Benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

20

Obtained as a solid (44%) from the title product of Preparation 36 and benzyl bromide following the experimental procedure described in Example 53.

m.p.: 185.7-186.7°C

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.7 (m, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (m, 4 H) 7.5 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (d, J=13.7 Hz, 2 H).

25

EXAMPLE 58

Ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

30

Obtained as a solid (39%) from the title product of Preparation 26 and 4-bromoisoquinoline following the experimental procedure described in Example 50.

m.p.: 140.2-141.8°C

δ (DMSO- d_6): 0.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.8 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.0 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1 H)

35

131

7.7 (m, 1 H) 7.8 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H)
9.2 (s, 2 H).

EXAMPLE 59

5

2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

A mixture of the title product of Preparation 37 (0.15 g, 0.38 mmol), potassium carbonate (0.15 g, 1.08 mmol) and 2-bromoethylacetate (66.8 mg, 0.40 mmol) in dimethylformamide (3 ml) were heated at 50°C for 4 h. Once at room temperature, solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂:MeOH 98:2 as eluent). 0.15 g of the desired final product were isolated (63% yield).

m.p. 175.8-177.1°C

15 δ (DMSO-*d*₆): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 2.9 (s, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.1 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.8 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H).

20

EXAMPLE 60

2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (85%) from the title product of Preparation 37 and 2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl bromide following the experimental procedure described in Example 59.

m.p.: 122.2-123.8°C

30 δ (DMSO-*d*₆): 1.3 (m, 12 H) 2.4 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 2.7 (d, J=14.5 Hz, 2 H) 6.6 (s, 2 H) 7.0 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)

EXAMPLE 61

132

2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (50%) from the title product of Preparation 37 and ethyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 59.

5 m.p. 161.4-161.9 °C

δ (DMSO- d_6): 1.1 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.1 (s, 2 H) 3.9 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.2 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (m, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)

10 **EXAMPLE 62**

2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (48%) from the title product of Preparation 37 and benzyl bromoacetate following the experimental procedure described in Example 59.

15 m.p.: 150.0-150.7°C

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 4.2 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 3 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)

20 1 H)

EXAMPLE 63

4-Fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (30%) from the title product of Preparation 36 and 4-fluorobenzyl bromide following the experimental procedure described in Example 59.

m.p.: 196.8-197.4°C

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.8 (m, 3 H) 6.9 (dd, J=5.2, 3.6 Hz, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.6 (dd, J=5.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)

30

EXAMPLE 64

135
133

4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (91%) from the title product of Preparation 36 and methyl 4-bromomethylbenzoate following the experimental procedure described in Example 59.

5 m.p.: 177.0-177.4°C

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.6 (s, 3 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.8 (m, 5 H) 7.6 (dd, J=5.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)

10

EXAMPLE 65

Ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

A stirred mixture of the title compound of Preparation 42 (800 mg, 2.88 mmol), 3-bromopyridine (504 mg, 3.19 mmol), anhydrous copper(I) iodide (51 mg, 0.288 mmol),
15 N,N'-dimethylethylenediamine (47 mg, 0.531 mmol) and potassium carbonate (733 mg, 5.31 mmol) in anhydrous dioxane (8 ml) was heated in a sealed tube at 135 °C overnight. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite®, the solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (Biotage® cartridge CH₂Cl₂/EtOAc 50:50 to 0:100) to give the title compound as a brown solid (440 mg, 44% yield).

LRMS (m/z): 379 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

δ (DMSO- d_6): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.19
25 (s, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

EXAMPLE 66

Ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (45%) from the title compound of Preparation 42 and 4-bromoisoquinoline following the procedure of Example 65.

δ (DMSO- d_6): 0.34 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.13
35 (s, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

LRMS (m/z): 429 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

EXAMPLE 67

5

Ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (53%) from the title compound of Preparation 42 and 4-methyl-3-bromopyridine following the procedure of Example 65.

10 δ (DMSO-d₆): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.85 (s, 1H).

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

15

EXAMPLE 68

[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a solution of the title compound of Preparation 43 (124 mg, 0.35 mmol) in DMF (2.5 ml) 20 chloromethyl phthalate (63 mg, 0.42 mmol) and diisopropylethylamine (58 mg, 0.45 mmol) were added and the reaction was stirred at 60°C for 3 hours. The mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford an oil which was purified by column chromatography (Biotage® 25 cartridge CH₂Cl₂/EtOAc 50:50 to 0:100) to give the title compound as a solid (73 mg, 45% yield).

LRMS (m/z): 465 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

30 δ (DMSO-d₆): 1.01 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

EXAMPLE 69

[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (41%) from the title compound of Preparation 44 following the procedure of Example 68.

5 LRMS (m/z): 515 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min.

⁸(DMSO-d₆): 0.90 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

10

EXAMPLE 70

[(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-8-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

15 Obtained as a solid (32%) from the title compound of Preparation 45 following the procedure of Example 68.

LRMS (m/z): 479 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min.

20 ⁸(DMSO-d₆): 1.00 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).

EXAMPLE 71

25 **1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-8-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate**

To a solution of the title compound of Preparation 28 (100 mg, 0.298 mmole) and the title compound from Preparation 46 (92 mg, 0.356 mmol) in 2 ml of DMF potassium carbonate (54 mg, 0.387 mmole) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 3h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 ml) washed with water, brine and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure afforded 300 mg of a brown oil which was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) to give the title compound as a yellow oil. It was crystallized in diisopropyl ether (10 ml) to afford a white solid (45 mg, 57% yield).

35 LRMS (m/z): 467 (M+1)⁺.

136

Retention Time: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 0.84 (d, 3H), 1.19 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

5

EXAMPLE 72

1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (50%) from the title compound of Preparation 30 and the title

10 compound from Preparation 46 following the procedure of Example 71.

LRMS (m/z): 517 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min.

δ (DMSO- d_6): 1.01 (d, 3H), 1.12 (t, 6H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.30 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28
15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).

EXAMPLE 73

1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (73%) from the title compound of Preparation 29 and the title compound from Preparation 46 following the procedure of Example 71.

LRMS (m/z): 481 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 0.87 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.18
25 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

EXAMPLE 74

30

1-[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (23%) from the title compound of Preparation 28 and the title compound of Preparation 47 following the procedure of Example 71.

35 LRMS (m/z): 507 (M+1)⁺.

137

Retention Time: 18 min.

δ (DMSO- d_6): 0.85 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

5

EXAMPLE 75

1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

10

Obtained as a solid (54%) from the title compound of Preparation 30 and the title compound from Preparation 47 following the procedure of Example 71.

LRMS (m/z): 557 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 19 min.

15

δ (DMSO- d_6): 0.41 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.29 (q, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).

EXAMPLE 76

1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

20

Obtained as a solid (46%) from the title compound of Preparation 29 and the title compound from Preparation 47 following the procedure of Example 71.

LRMS (m/z): 521 ($M+1$)⁺.

Retention Time: 19 min.

25

δ (DMSO- d_6): 0.89 (d, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

30

EXAMPLE 77

Ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-*c*]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

138

Obtained as a solid (10%) from the title compound of Preparation 4 and 3-bromothieno[2,3-c]pyridine (S. Gronowitz, E. Sandberg, Arkiv för Kemi Band 32 nr21, 1970) following the experimental procedure of Example 15.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

5 Retention Time: 13 min.

¹H(CDC₃): 0.50 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

EXAMPLE 78

10

Ethyl 1-ethyl-8-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (16%) from the title compound of Preparation 4 and 3-bromothieno[2,3-b]pyridine (Klemm L.H., Merrill R. E., Lee F.H.W., Klopfenstein, C.E.

15 Journal of Heterocyclic Chemistry 1974, 11(2), 205-209) following the experimental procedure of Example 15.

LRMS: m/z 421 (M+1)⁺.

Retention Time: 9.2 min.

20 ¹H(CDC₃): 0.57 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 4.39 (q, 3H), 7.39 (m, 6H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.66 (s, 1H).

EXAMPLE 79

25 [(2,2-Dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-8-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (10%) from the title compound of Preparation 49 following the procedure of Example 17.

LRMS: m/z 507 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min.

30 ¹H(CDC₃): 1.09 (s, 9H), 2.05 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

EXAMPLE 80-85

| * Chromatographic method B.

- 7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 6-Ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 3-Amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- Benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-Fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 37 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 59. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 2.
- 15

Table 2

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
80	549	18
81	534	17
82	484	11
83	483	17
84	541	17
85	501	14

20

EXAMPLE 86-95

- 2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

5 4-Fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

6-Ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

10 (Acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

[(Isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

15 [[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 35 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 50. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 3.

20

Table 3

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
86	443	15
87	505	17
88	447	17
89	505	17
90	485	17
91	499	17
92	513	17
93	429	14
94	473	16
95	513	18

141

EXAMPLE 88-102

- 4-Fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 8-Ethoxy-8-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 (Acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(Isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 [[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 50 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 50. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 4.

20

Table 4

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
96	451	17
97	491	18
98	499	17
99	485	18
100	415	13
101	459	15
102	499	18

EXAMPLE 103-107

25

6-Ethoxy-8-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-8-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-8-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

5 (Acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-8-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

[(Isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-8-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

10 {[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy}methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-8-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 36 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 53. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 5.

15

Table 5

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
103	535	17
104	549	18
105	485	14
106	509	16
107	549	18

EXAMPLE 108

20 Ethyl 1-ethyl-8-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (39%) from the title product of Preparation 26 and 3-bromopyridine following the experimental procedure described in Example 43.

m.p.: 147.5-148.2°C

25 LRMS: m/z 471 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

EXAMPLE 109-118

- 2-(Acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 Benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-Fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 6-Ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 {[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 50 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 50. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 6.

25

Table 6

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
109	429	13
110	486	15
111	429	14
112	491	16
113	433	16
114	451	16

144

EXAMPLE	ESI/MS <i>m/z</i>	Retention Time (min)
115	491	16
116	499	17
117	485	16
118	499	17

EXAMPLE 119

- 5 **Ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (26%) from the title product of Preparation 26 and 3-bromo-4-methylpyridine following the experimental procedure described in Example 43.

m.p.: 162.6-163.4°C

- 10 LRMS: *m/z* 385 (M+1)⁺.
Retention Time: 14 min.

EXAMPLE 120-129

- 15 **2-(Acetoxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**
2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-Ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-
20 **dihydropyridazine-4-carboxylate**
2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
Benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
25 **3-Amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**
4-Fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

145

4-(Methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

7-Ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

5 6-Ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 51 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 50. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 7.

10

Table 7

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
120	443	13
121	500	15
122	443	14
123	505	17
124	447	16
125	428	10
126	465	16
127	505	16
128	513	17
129	499	16

EXAMPLES 130 and 131

15

1-[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate enantiomer 1

1-[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate enantiomer 2

20 A solution of the title product of Example 76 (1.28 g) in methanol (32 mL) was injected (32x 1mL) onto a Chiralpak AD-H semi-preparative (250x20 mm, 5 µm) HPLC column, eluting with acetonitrile (containing a 0.1% of formic acid)/ water, 9:1, at 17 mL/min with UV detection at 300 nm. The enantiomers were separated with the faster eluting

enantiomer having a retention time of 4.8 min (enantiomer 1, example 130) and the slower eluting enantiomer having a retention time of 6.8 min (enantiomer 2, example 131). The eluents were concentrated to provide the enantiomers as white solids: Enantiomer 1 (335 mg), Enantiomer 2 (304 mg).

5

Example 130, Enantiomer 1

LRMS: m/z 521 ($M+1$)⁺.

Retention Time¹: 4.0 min.

ee: 100%

10

Example 131, Enantiomer 2

LRMS: m/z 521 ($M+1$)⁺.

Retention Time¹: 5.4 min.

ee: 99.5%

15

EXAMPLES 132 and 133

(-)-1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

20

(+)-1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

A solution of the title product of Example 74 (2.00 g) in methanol (20 mL) was injected (20 x 1 mL) onto a Chiralpak AD-H semi-preparative (250x20 mm, 5 μ m) HPLC column, eluting with acetonitrile (containing a 0.1% of formic acid)/ water, 9:1, at 17 mL/min with

25

UV detection at 300 nm. The enantiomers were separated with the faster eluting enantiomer having a retention time of 5.5 min (enantiomer 1, example 132) and the slower eluting enantiomer having a retention time of 8.0 min (enantiomer 2, example 133). The eluents were concentrated to provide the enantiomers as white solids: Enantiomer 1 (808 mg), Enantiomer 2 (767 mg).

30

Example 132, Enantiomer 1

¹ Chromatographic analysis using a Chiralpak AD-H (250x4.6mm) analytical HPLC column eluting with acetonitrile (containing a 0.1% AcOH)/water, 8:1 at 1 mL/min

¹ Chromatographic analysis using a Chiralpak AD-H (250x4.6mm) analytical HPLC column eluting with acetonitrile (containing a 0.1% AcOH)/water, 8:1 at 1 mL/min.

LRMS: m/Z 507 (M+1)⁺.

Retention Time²: 9.7 min.

ee: 98.1%

[α]_D = -52.8 (c 1.0, AcCN)

5

Example 133, Enantiomer 2

LRMS: m/Z 507 (M+1)⁺.

Retention Time²: 15.1 min.

ee: 99.3%

10 [α]_D = +57.9 (c 1.0, AcCN)

EXAMPLE 134

1-[[1-(1-Ethylpropoxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

15

Obtained as a solid (46%) from the title compound of Preparation 29 and carbonic acid 1-chloro-ethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the procedure of Example 71.

m.p.: 95.8-96.1°C

δ(DMSO-d₆): 0.74 (t, 3H), 0.81 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.53 (m, 4H), 2.22

20

(s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

EXAMPLE 135

(Acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

25

Obtained as a solid (71%) from the title compound of Preparation 29 and acetic acid bromomethyl ester following the procedure of Example 71.

LRMS: m/Z 423 (M+1)⁺.

30

Retention Time: 14 min.

EXAMPLE 136

²Chromatographic analysis using a Chiralpak AD-H (250x4.6mm) analytical HPLC column eluting with hexane/isopropanol 8:4 at 1mL/min.

{{(Cyclohexyloxy)carbonyl}oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (21%) from the title compound of Preparation 29 and carbonic acid

5 chloromethyl ester cyclohexyl ester following the procedure of Example 71.

m.p.: 113.9-114.8°C

δ (DMSO- d_6): 1.20-1.40 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

10

EXAMPLE 137

(isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (38%) from the title compound of Preparation 29 and isobutyric acid

15 chloromethyl ester following the procedure of Example 71.

m.p.: 162.3-163.1°C

δ (DMSO- d_6): 0.95 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (quint, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

20

EXAMPLE 138

{{(isopropoxycarbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (20%) from the title compound of Preparation 29 and carbonic acid

25 chloromethyl ester isopropyl ester following the procedure of Example 71.

m.p.: 145.6-147.0°C

δ (DMSO- d_6): 1.21 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

30

EXAMPLE 139

{{(1-Ethylpropoxy)carbonyl}oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (9%) from the title compound of Preparation 29 and carbonic acid

35 chloromethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the procedure of Example 71.

149

m.p.: 123.7-124.3°C

δ (DMSO- d_6): 0.81 (t, 6H), 1.33 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.09 (s, 1H).

5

EXAMPLE 140

(Butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (10%) from the title compound of Preparation 29 and butyric acid chloromethyl ester following the procedure of Example 71.

10

m.p.: 117.1-117.9°C

LRMS: m/z 451 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

15

EXAMPLE 141

(Propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (44%) from the title compound of Preparation 29 and propionic acid chloromethyl ester following the procedure of Example 71.

20

m.p.: 163.1-164.2°C

δ (DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

25

EXAMPLE 142

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (82%) from the title compound of Preparation 29 and 4-chloromethyl-5-methyl-[1,3]dioxol-2-one following the procedure of Example 71.

30

m.p.: 197.3-198.1°C

LRMS: m/z 463 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

35

EXAMPLE 143

250

1-[(1-Ethylpropoxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (27%) from the title product of Preparation 30 and carbonic acid 1-chloro-ethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the experimental procedure of Example 17.

m.p.: 126.8-127.3°C

δ (DMSO- d_6): 0.41 (d, 3H), 0.67 (t, 3H), 0.75 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.47 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.22 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

EXAMPLE 144**(Butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (38%) from the title product of Preparation 30 and butyric acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 487 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

δ (CDCl₃): 0.85 (t, 3H), 1.44 (m, 5H), 1.99 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

EXAMPLE 145**(Isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (35%) from the title product of Preparation 30 and isobutyric acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base instead of diisopropylethylamine.

LRMS: m/z 487 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

δ (CDCl₃): 0.97 (d, 6H), 1.49 (t, 3H), 2.24 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.73 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

EXAMPLE 146

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (59%) from the title product of Preparation 30 and 4-chloromethyl-5-methyl-[1,3]dioxol-2-one following the experimental procedure of Example 17.

m.p.: 205.5-203.2°C

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

10

EXAMPLE 147

{{(Cyclohexyloxy)carbonyloxy}methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (59%) from the title product of Preparation 30 and carbonic acid chloromethyl ester cyclohexyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base.

m.p.: 133.0-133.4°C

δ (DMSO- d_6): 1.20-1.40 (m, 9H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

20

EXAMPLE 148

[(Isopropoxycarbonyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (94%) from the title product of Preparation 30 and carbonic acid chloromethyl ester isopropyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base.

m.p.: 132.0-133.0°C

δ (DMSO- d_6): 1.17 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 4.25 (m, 4H), 4.81 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

30

35

EXAMPLE 149

(((1-Ethylpropoxy)carbonyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (22%) from the title product of Preparation 30 and carbonic acid

- 5 chloromethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base.

m.p.: 109.6-110.7°C

- 8(DMSO-d₆): 0.77 (t, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.48 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 4.35 (m, 1H),
7.21-7.33 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.22
10 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

EXAMPLE 150

2-Methoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-
15 **dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (10%) from the title product of Preparation 30 and chloro-acetic acid methyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base.

m.p.: 175.0-176.2°C

- 20 8(DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 7.33 (m, 5H),
7.74 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

EXAMPLE 151

25 **(Acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-**
dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (13%) from the title product of Preparation 30 and acetic acid bromomethyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base instead of potassium carbonate.

- 30 m.p.: 133.5-134.4°C

8(DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.23 (m, 2H),
7.33 (m, 3H), 7.75 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.24 (s,
1H), 9.44 (s, 1H).

35 **EXAMPLE 152**

183

(Propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (54%) from the title product of Preparation 30 and propionic acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17. Polymer-supported diisopropylethylamine was used as a base.

m.p.: 122.7-123.4°C

δ (DMSO- d_6): 0.85 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.02 (q, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

EXAMPLE 153

(Isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (8%) from the title product of Preparation 28 and isobutyric acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 437 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min

EXAMPLE 154

[(Isopropoxycarbonyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (16%) from the title product of Preparation 28 and carbonic acid chloromethyl ester isopropyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/z 463 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min

δ (DMSO- d_6): 1.22 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.35 (m, 7H), 8.37 (m, 2H), 9.37 (s, 1H).

EXAMPLE 155

[(2,2-Dimethylbutanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

154

Obtained as a solid (27%) from the title product of Preparation 28 and 2,2-dimethyl-butyrlic acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 493 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min

5 δ (DMSO-d₆): 0.67 (t, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.34 (m, 5H), 4.16 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)

EXAMPLE 156

10 **[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (9%) from the title product of Preparation 28 and carbonic acid chloromethyl ester cyclohexyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 493 (M+1)⁺.

15 Retention Time: 17 min

δ (DMSO-d₆): 1.34 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.37 (s, 1H).

EXAMPLE 157

20

[[[(1-Ethylpropoxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (33%) from the title product of Preparation 28 and carbonic acid chloromethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the experimental procedure of Example

25 17.

LRMS: m/Z 481 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min

δ (DMSO-d₆): 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 8.37 (m, 2H), 9.38 (s, 1H).

30

EXAMPLE 158

[[[2-Methylbutanoyl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

158

Obtained as a solid (47%) from the title product of Preparation 28 and 2-methyl-butyrlic acid chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 451 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min

5

EXAMPLE 159

[[Dibutoxyphosphoryl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

10 Obtained as a solid (43%) from the title product of Preparation 28 and phosphoric acid dibutyl ester chloromethyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 559 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min

δ (DMSO-d₆): 0.82 (t, 6H), 1.26 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 3.85 (m, 4H),

15 4.17 (q, 2H), 4.68 (d, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

EXAMPLE 160

[[[(1-Ethylpropoxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

20 Obtained as a solid (44%) from the title product of Preparation 33 and carbonic acid chloromethyl ester 1-ethyl-propyl ester following the experimental procedure of Example 17.

LRMS: m/Z 499 (M+1)⁺.

25 Retention Time: 18 min

δ (DMSO-d₆): 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.54 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H),

4.89(s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

EXAMPLE 161

30

[[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (50%) from the title product of Preparation 28 and carbonic acid chloromethyl ester cyclohexyl ester following the experimental procedure of Example 17.

35 LRMS: m/Z 511 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min

δ (DMSO- d_6): 1.34 (M, 7H), 1.48 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.18 (M, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

5

EXAMPLE 162

Chloromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- 10 To a solution of the title compound of Preparation 28 (672 mg, 2 mmol), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (68 mg, 0.2 mmol) and sodium hydrogencarbonate (672 mg, 8mmol) in 15 ml of water and 15 ml of dichloromethane at $^{\circ}\text{C}$, chlorosulfuric acid chloromethyl ester (247 μl , 2.4 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 30 min and at room temperature for 5 h. The organic layer was separated, washed with
- 15 water, brine and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure afforded 650 mg of a brown solid which was purified by column chromatography (CH_2Cl_2) to give the title compound as a yellow solid (520 mg, 88% yield).

LRMS (m/z): 385 (M+1) $^{+}$.

Retention Time: 14 min.

- 20 δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.50 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 9.44 (s, 1H).

EXAMPLE 163

- 25 **Chloromethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate**

Obtained as a solid (56%) from the title compound of Preparation 29 following the procedure of Example 162.

LRMS (m/z): 399 (M+1) $^{+}$.

- 30 Retention Time: 15 min.

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

EXAMPLE 164

35

157

Chloromethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

Obtained as a solid (84%) from the title compound of Preparation 30 following the procedure of Example 162.

5 LRMS (m/z): 435 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 1.39 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.74 (ddd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).

10

EXAMPLE 165

Iodomethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

15 A solution of the title compound of Example 162 (200 mg, 0.62 mmol) and sodium iodide (130 mg, 0.86 mmol) in 8ml of acetone was stirred at room temperature for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and dichloromethane was added. The organic layer was washed with Na₂S₂O₃, water, brine and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced pressure afforded 100 mg of a yellow product (30%).

20 LRMS (m/z): 477 (M+1)⁺.

Retention Time: 18 min.

EXAMPLE 166

25 Fluoromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

To a solution of the title compound of Example 14 (200 mg, 0.52mmol) in 4 ml of acetone, silver (I) fluoride (98 mg, 0.78) was added portion wise. The mixture was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was diluted with 30 ml of ethyl acetate and filtered
30 through Zelite®. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by reverse phase column chromatography (Biotage® 25M C18 preparative chromatography column H₂O:AcCN gradient from 0% AcCN to 100% AcCN) gave the title compound as a solid (18 mg, 11% yield).

LRMS (m/z): 369 (M+1)⁺.

35 Retention Time: 13 min.

EXAMPLE 167-176

- 1-(((1-Ethylpropoxy)carbonyl)oxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ((N-((Benzyloxy)carbonyl)-L-valyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 (((1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl)oxy)methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-leucinate
- ((1-Ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl)oxy)methyl morpholine-4-carboxylate
- {{(Methylamino)carbonyl}oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 {{{(Dimethylamino)carbonyl}oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (Propionyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 (Pentanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-Oxo-1,3-dioxolan-4-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

The title compounds were synthesized from the title compound of Preparation 28 and the corresponding bromide or chloride following the procedure of Example 17. The ESI/MS data and HPLC retention times are summarized in Table 8.

Table 8

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
167	495	18
168	449	13
169	600	17
170	580	18
171	480	12

EXAMPLE	ESI/MS m/e	Retention Time (min)
172	424	11
173	438	13
174	423	14
175	451	18
176	422	12

EXAMPLE 177

Ethyl 1-ethyl-5-[(1,7-naphthyridin-5-ylamino)]-8-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
Obtained as a solid (48%) from the title product of Preparation 4 and 5-bromo-[1,7]naphthyridine following the experimental procedure described in Example 43.
LRMS: m/z 418 (M+1)⁺.
Retention Time: 9.2 min.

10

EXAMPLE 178

1-[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-(1,7-naphthyridin-5-ylamino)-8-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
Obtained as a solid (20%) from the title product of Preparation 52 and carbonic acid cyclohexyl ester 1-chloro-ethyl ester following the experimental procedure of Example 17.
m.p.: 111.8-113.7°C.
δ(DMSO-d8): 0.51 (d, 3H), 1.25-1.39 (m, 9H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.26 (1H), 9.49 (s, 1H).

20

The following examples illustrate pharmaceutical compositions according to the present invention.

25 COMPOSITION EXAMPLES:

* Chromatographic method B.

COMPOSITION EXAMPLE 1**Preparation of tablets****Formulation:**

- | | | |
|---|-----------------------------------|----------|
| | Compound of the present invention | 5.0 mg |
| 5 | Lactose | 113.6 mg |
| | Microcrystalline cellulose | 28.4 mg |
| | Light silicic anhydride | 1.5 mg |
| | Magnesium stearate | 1.5 mg |
- 10 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
- 15 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**20 Preparation of coated tablets****Formulation:**

- | | | |
|----|-----------------------------------|---------|
| | Compound of the present invention | 5.0 mg |
| | Lactose | 85.2 mg |
| 25 | 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 |
| 30 | 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
- 35 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 8.5 mm in diameter, thereby obtaining
5 3,000 tablets, each having 150 mg in weight.

Separately, a coating solution is prepared by suspending 6.9 g of hydroxypropylmethyl-cellulose 2910, 1.2 g of polyethylene glycol 6000, 3.3 g of titanium dioxide and 2.1 g of purified talc in 72.8 g of water. Using a High Coated, the 3,000 tablets prepared above are
10 coated with the coating solution to give film-coated tablets, each having 154.5 mg in weight.

COMPOSITION EXAMPLE 3

Preparation of capsules

15 Formulation:

Compound of the present invention	5.0 mg
Lactose monohydrate	200 mg
Colloidal silicon dioxide	2 mg
Corn starch	20 mg
20 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.

25

COMPOSITION EXAMPLE 4

Preparation of a cream

Formulation:

Compound of the present invention	1 %
30 Cetyl alcohol	3 %
Stearyl alcohol	4 %
Glyceryl monostearate	4 %
Sorbitan monostearate	0.8 %
Sorbitan monostearate POE	0.8 %
35 Liquid vaseline	5 %

162

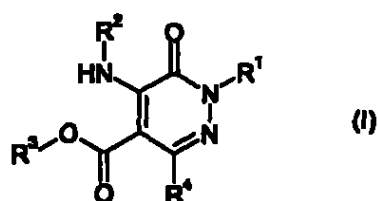
Methylparaben	0.18 %
Propylparaben	0.02 %
Glycerine	15 %
Purified water csp.	100 %

5

An oil-in-water emulsion cream is prepared with the ingredients listed above, using conventional methods.

CLAIMS:

1. A compound of formula (I)



5

wherein

R¹ represents:

- a hydrogen atom;
- an alkyl, alkenyl or alkynyl group, which is optionally substituted by one or more
- 10 substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups;

R² represents a monocyclic or polycyclic heteroaryl group, which is optionally substituted

15 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, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino,
- 20 hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl groups
- phenyl, hydroxy, hydroxycarbonyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxy, cycloalkoxy, nitro, cyano, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, acyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido,
- 25 N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

R³ represents a group of formula:

30



164
164

wherein

n is an integer from 0 to 6

R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups

- 5 L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, $-CO-$, $-NR''-$, $-NR''-CO-$, $-O(CO)NR''-$, $-NR''(CO)O-$, $-O(CO)-$, $-O(CO)O-$, $-(CO)O-$ and $-O(R''O)(PO)O-$ groups wherein R'' is selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups

G is selected from hydrogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,

- 10 heterocyclyl, aryl, arylalkyl, and heteroaryl groups said groups being optionally substituted with one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms; and
- 15 • hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N' -alkylureido, N',N' -dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

- 20 with the proviso that R^3 is not a hydrogen atom,

R^4 represents a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- 25 • alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and phenyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, oxo, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl groups; and
- 30 • hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N' -alkylureido, N',N' -dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

35

65

and the pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, alkoxy, alkylthio, hydroxycarbonyl and alkoxycarbonyl groups.
3. A compound according to any preceding claim wherein R² is an heteroaryl group which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, lower alkyl, hydroxyalkyl, hydroxycarbonyl, alkoxy, alkylenedioxy, alkoxycarbonyl, aryloxy, acyl, acyloxy, alkylthio, arylthio, amino, nitro, cyano, mono- or di-alkylamino, acylamino, carbamoyl or mono- or di-alkylcarbamoyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;
4. A compound according to any preceding claim wherein R² is a N-containing heteroaryl group.
5. A compound according to any preceding claim wherein R² is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and lower alkyl groups.
6. A compound according to any preceding claim wherein R³ represents:



- wherein
- n is an integer from 0 to 3
- R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and lower alkyl groups
- L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- and -(CO)O-; and
- G is selected from hydrogen atoms and alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups said groups being optionally substituted with one or more substituents selected from:
- halogen atoms;

168

- alkyl and alkenyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms; and
- hydroxy, alkylenedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

7. A compound according to any preceding claim wherein R³ represents:



wherein

n is an integer from 0 to 3

R and R' are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms and methyl groups

L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- and -(CO)O-; and

G is selected from alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups said groups

being optionally substituted with one or more halogen atoms;

8. A compound according to claim 7 wherein R³ represents:



wherein

n is 0 or 1

R is a hydrogen atom

R' is a hydrogen atom or a methyl group

L1 is a linker selected from the group consisting of a direct bond, -O(CO)O- and -(CO)O-; and

G is selected from alkyl and cycloalkyl groups said groups being optionally substituted with one halogen atom

67

9. A compound according to any preceding claim wherein R⁴ represents a phenyl, pyridyl or thienyl group, which is optionally substituted by one or more substituents selected from:

- halogen atoms;
- 5 • alkyl groups, which are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylthio, mono- or di-alkylamino, acylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl groups; and
- 10 • hydroxy, alkyleneedioxy, alkoxy, cycloalkyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, nitro, acyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, ureido, N'-alkylureido, N',N'-dialkylureido, alkylsulfamido, aminosulfonyl, mono- or di-alkylaminosulfonyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups;

15 10. A compound according to any preceding claim wherein R⁴ is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and lower alkyl groups.

11. A compound according to claim 10 wherein R⁴ is a phenyl group.

20 12. A compound according to claim 1 which is one of:

- 25 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 35 2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(dimethylamino)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

168

- 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 3-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-oxo-2-pyridin-4-ylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 2-(dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-aminoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (butyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(dimethylamino)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-(acetyloxy)-1-methylethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

- ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 1-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (((1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl)oxy)acetic acid
- ethyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(3-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 (butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(3-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (butyryloxy)methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 ethyl 5-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

170

- methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(quinolin-5-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 ethyl 1-ethyl-5-(4-methylpyridin-3-ylamino)-6-oxo-3-thien-2-yl-1,8-dihydropyridazin-4-carboxylate
- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

171

- 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-3-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxyethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

172

- 1-[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-c]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
5 ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(thieno[2,3-b]pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
10 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
15 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-[(1-ethylpropoxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
20 1-[(1-ethylpropoxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
1-[(1-ethylpropoxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
25 (butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
30 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
(isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

133
123

- (isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ((isopropoxycarbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- chloromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 [(2,2-dimethylbutanoyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-valyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

- (((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
5 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
(((1-ethylpropoxy)carbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
(isobutyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
10 2-(acetyloxy)ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
15 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(isopropoxycarbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
20 2-ethoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
2-(benzyloxy)-2-oxoethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
25 (((1-ethylpropoxy)carbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
30 (((isopropoxycarbonyl)oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
6-ethoxy-8-oxohexyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate

175

- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
([(1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl]oxy)methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-leucinate
- 5 2-methoxy-2-oxoethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
4-fluorobenzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 (butyryloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
6-ethoxy-6-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 {[(1-ethylpropoxy)carbonyl]oxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
([(1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl]oxy)methyl L-leucinate
- 20 benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
3-amino-3-oxopropyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
[(2-methylbutanoyl)oxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 4-(methoxycarbonyl)benzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

176

- 7-ethoxy-7-oxoheptyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 4-fluorobenzyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 6-ethoxy-6-oxohexyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 1-[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-5-(1,7-naphthyridin-5-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- benzyl 1-ethyl-6-oxo-3-pyridin-4-yl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 11-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazin-4-yl]carbonyloxy)methyl morpholine-4-carboxylate
- 15 {[(methylamino)carbonyloxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- {[(dimethylamino)carbonyloxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [(dibutoxyphosphoryl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- {[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (acetyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 [(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate
- {[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,6-dihydropyridazine-4-carboxylate

177

- (acetoxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 5 [[[isopropoxycarbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-(2-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-3-(3-thienyl)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 10 1-[[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1
- 1-[[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2
- chloromethyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 15 (propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-[(4-methylpyridin-3-yl)amino]-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- [[[1-ethylpropoxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 20 [[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]methyl 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- chloromethyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (propionyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 25 (propionyloxy)methyl 1-ethyl-5-(isoquinolin-4-ylamino)-6-oxo-3-phenyl-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- (pentanoyloxy)methyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 30 2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- fluoromethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate
- 1-[[[cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 1

178

1-[(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-5-(pyridin-3-ylamino)-1,8-dihydropyridazine-4-carboxylate - Enantiomer 2

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

13. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 12 in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10

14. Use of a compound according to any one of claims 1 to 12, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4.

15

15. Use according to claim 14, wherein the medicament is for use in the treatment or prevention of a disorder which is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

20

16. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of phosphodiesterase 4, which method comprises administering to the said subject an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 12.

25

17. A method according to claim 16, wherein the pathological condition or disease is asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis or irritable bowel disease.

30

18. A combination product comprising:

- (i) a compound according to any one of claims 1 to 12; and
 - (ii) another compound selected from (a) steroids, (b) immunosuppressive agents, (c) T-cell receptor blockers, (d) antiinflammatory drugs, (e) β 2-adrenergic agonists and (f) antagonists of M3 muscarinic receptors
- for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y son por tanto útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4.

Las fosfodiesterasas (PDE) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Se han identificado once familias diferentes de PDE hasta la fecha (PDE1 a PDE11) que difieren en la preferencia de sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad ante activadores e inhibidores endógenos y los genes codificantes.

La familia de isoenzimas PDE4 exhibe una alta afinidad por AMP cíclico, pero tiene una débil afinidad por GMP cíclico. Los niveles aumentados de AMP cíclico causados por la inhibición de PDE4 están asociados a la supresión de la activación celular en un amplio intervalo de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Además, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina factor de necrosis tumoral α (TNF α). Se describe la biología de PDE4 en diversas 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 y S. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38.

A la vista de estos efectos fisiológicos, se han dado a conocer recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y de otras afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora 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 98/40836, WO03/097613, US 5786354, US 5773467, US 5753668, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke y J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325.

Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente la fosfodiesterasa 4. Son ejemplos de estos compuestos cpanfilina, arofillina, cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

5

La solicitudes internacionales WO03/097613 A1, WO2004/058729 A1 y WO 2005/049581 describen derivados de piridazin-3(2H)-ona como inhibidores potentes y selectivos de PDE4. Los Inventores han encontrado que los compuestos de fórmula (I) descritos con más detalle a continuación tienen propiedades particularmente ventajosas.

10

Es conocido que el desarrollo clínico en el hombre de inhibidores tempranos de PDE4 tales como rolipram se ha obstaculizado por la aparición de efectos secundarios tales como náusea y vómitos a niveles plasmáticos terapéuticos (*Curr. Pharm. Des.* 2002, 8,1255-96). Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 que se hidrolizan de forma sistémica. Esta propiedad particular proporciona a los compuestos una alta actividad local y poca o ninguna acción sistémica, evitando o reduciendo el riesgo de efectos secundarios sistémicos indeseados, y los hace útiles para el tratamiento o la prevención de estas afecciones patológicas, enfermedades y trastornos, en particular asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del Intestino irritable.

15

20

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden utilizarse en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueantes de receptor de células T, agonistas β 2-adrenérgicos o antagonistas de receptores muscarínicos M3. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores.

25

30

Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los compuestos de la invención pueden utilizarse también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroides o no esteroides), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Pueden utilizarse solos o en combinación con

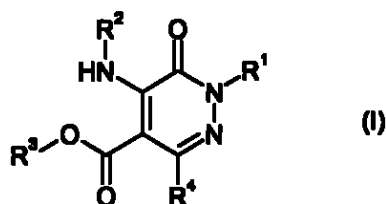
35

antiácidos y/o agentes antsecretoras en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

- 5 Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que el daño a las células o tejidos se produce mediante condiciones tales como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y tejido, cuando se añaden los compuestos de la
- 10 invención para conservar soluciones pretendidas para almacenamiento de órganos de trasplante o fluidos tales como sangre o espermatozoides. Son también beneficiosos en la reparación de tejidos y la curación de heridas.

En consecuencia, la presente invención proporciona nuevos compuestos de

15 fórmula (I):



en la que

R¹ representa:

- 20 • un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, aro, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilcarbamilo;

25

R² representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alqueno que están opcionalmente sustituidos con uno o más
- 30 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, aro, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo,

alcoxicarbonilo, carbamollo o mono- o dialquilcarbamollo

- grupos fenilo, hidroxí, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, arilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamollo, acilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo,
- 5 alcoxicarbonilo, carbamollo, mono- o dialquilcarbamollo, ureido, *N*-alquilureido, *N,N*-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R³ representa un grupo de fórmula:

10



Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

en la que

n es un número entero de 0 a 6

15

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, grupos -CO-, -NR²-, -NR²-CO-, -O(CO)NR²-, -NR²(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- y -O(R²O)(PO)O- en los que R² se selecciona del grupo constituido por átomos de

20

hidrógeno y grupos alquilo inferior,

G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

25

• grupos alquilo y alquénilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

- grupos hidroxí, alquilendioxí, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamollo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxdcarbonilo, carbamollo, mono- o dialquilcarbamollo, ureido, *N*-alquilureido, *N,N*-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o
- 30 dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

con la condición de que R³ no sea un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está

35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

- grupos alquilo y alquenilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxil, hidroalquilo, alcoxi, arilo, alquiltio, ariitio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino,

5 hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquicarbamilo; y

- grupos hidroxil, alquiltio, alcoxi, cicloalquiltio, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquicarbamilo, ureido, *N*-alquiltio, *N,N*-dialquiltio, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o

10 dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

y las sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son objetivos adicionales de la presente invención 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 mejorarse mediante la inhibición de PDE4; y procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto necesitado de tratamiento.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquenilo abarca radicales mono- o polinsaturados lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a

134
184

20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquenilo son radicales "alquenilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquenilo sean mono- o diinsaturados.

5

Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquinilo abarca radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean mono- o diinsaturados.

15

Los ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

20 Cuando se cita que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos, se quieren incluir radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como se definen anteriormente en la presente memoria que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

25 Uno de dichos grupos alquenilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquenilo están a su vez no sustituidos.

30

Uno de dichos grupos alquinilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

35 Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquinilo están a su vez no sustituidos.

Uno de dichos grupos alquilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilo están a su vez no sustituidos. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquileo abarca restos alquilo divalentes que tienen típicamente de 1 a 6, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileo C_1-C_4 incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Uno de dichos grupos alquileo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando está presente un radical alquileo como sustituyente en otro radical, deberá considerarse como un solo sustituyente en lugar de un radical formado por dos sustituyentes.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) abarca radicales que contienen oxil lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxi están a su vez no sustituidos.

186
186

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquiltio abarca radicales que contienen radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

10

Un grupo alquiltio está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquiltio están a su vez no sustituidos.

15

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

20

Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilamino abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical -NH- divalente. Son radicales monoalquilamino más preferidos los radicales "monoalquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

25

Un grupo monoalquilamino contiene típicamente un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilamino están a su vez no sustituidos.

30

Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, sec-butilamino, terc-

35

butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxetilamino y 2-hidroxipropilamino.

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilamino abarca radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono unidos al mismo. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilamino contiene típicamente dos grupos alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilamino están a su vez no sustituidos.

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propilamino), n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(isopropil)amino, isopropil(metil)amino, isopropil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(isopropil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(isopropil)amino, di(terc-butil)amino, terc-butil(metil)amino, terc-butil(etil)amino, terc-butil(n-propil)amino, terc-butil(isopropil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(isopropil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(isopropil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(terc-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(isopropil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, sec-butil(hidroximetil)amino, terc-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxetil(metil)amino, etil(hidroxetil)amino, hidroxetil(n-propil)amino, hidroxetil(isopropil)amino, n-butil(hidroxetil)amino, sec-butil(hidroxetil)amino, terc-butil(hidroxetil)amino, difluorometil(hidroxetil)amino, hidroxetil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino,

188
188

hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(isopropil)amino, n-butil(hidroxipropil)amino, sec-butil(hidroxipropil)amino, *terc*-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término hidroalquilo abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxí.

10 Los ejemplos de dichos radicales incluyen hidroximetilo, hidroxetilo, hidroxipropilo, hidroxbutilo e hidroxihexilo.

 Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono unidas a un radical oxycarbonilo. Los radicales
15 alcoxicarbonilo más preferidos son radicales "alcoxicarbonilo inferior", en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

20 Un grupo alcoxicarbonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxí que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxicarbonilo están a su vez no sustituidos.

25 Los radicales alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, trifluorometoxycarbonilo, difluorometoxycarbonilo, hidroximetoxycarbonilo, 2-hidroxietoxycarbonilo y 2-
30 hidroxpropoxycarbonilo.

 Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilcarbarnollo abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NHCO-. Los radicales
35 monoalquilcarbarnollo más preferidos son radicales "monoalquilcarbarnollo inferior" en los

que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilcarbamoilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales monoalquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, terc-butilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, difluorometilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, 2-hidroxi-etilcarbamoilo y 2-hidroxi-propilcarbamoilo.

15

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilcarbamoilo abarca radicales que contienen un radical NCO- en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilcarbamoilo más preferidos son radicales "dialquilcarbamoilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

20

Un grupo dialquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilcarbamoilo están a su vez no sustituidos.

25

Los radicales dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metil(etil)carbamoilo, di(n-propil)carbamoilo, n-propil(metil)carbamoilo, n-propil(etil)carbamoilo, di(isopropil)carbamoilo, isopropil(metil)carbamoilo, isopropil(etil)carbamoilo, di(n-butil)carbamoilo, n-butil(metil)carbamoilo, n-butil(etil)carbamoilo, n-butil(isopropil)carbamoilo, di(sec-butil)carbamoilo, sec-butil(metil)carbamoilo, sec-butil(etil)carbamoilo, sec-butil(n-propil)carbamoilo, sec-butil(isopropil)carbamoilo, di(terc-butil)carbamoilo, terc-

30

35

butil(metil)carbamoilo, *terc*-butil(etil)carbamoilo, *terc*-butil(*n*-propil)carbamoilo, *terc*-
butil(isopropil)carbamoilo, trifluorometil(metil)carbamoilo, trifluorometil(etil)carbamoilo,
trifluorometil(*n*-propil)carbamoilo, trifluorometil-(isopropil)carbamoilo, trifluorometil(*n*-
butil)carbamoilo, trifluorometil(*sec*-butil)carbamoilo, difluorometil(metil)carbamoilo,
5 difluorometil(etil)carbamoilo, difluorometil(*n*-propil)carbamoilo,
difluorometil(isopropil)carbamoilo, difluorometil(*n*-butil)carbamoilo, difluorometil(*sec*-
butil)carbamoilo, difluorometil(*terc*-butil)carbamoilo, difluorometil(trifluorometil)carbamoilo,
hidroximetil(metil)carbamoilo, etil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(*n*-
propil)carbamoilo, hidroximetil(isopropil)carbamoilo, *n*-butil(hidroximetil)carbamoilo, *sec*-
10 butil(hidroximetil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroximetil)carbamoilo,
difluorometil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(trifluorometil)carbamoilo,
hidroxetil(metil)carbamoilo, etil(hidroxetil)carbamoilo, hidroxetil(*n*-propil)carbamoilo,
hidroxetil(isopropil)carbamoilo, *n*-butil(hidroxetil)carbamoilo, *sec*-
butil(hidroxetil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroxetil)carbamoilo,
15 difluorometil(hidroxetil)carbamoilo, hidroxetil(trifluorometil)carbamoilo,
hidroxipropil(metil)carbamoilo, etil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(*n*-
propil)carbamoilo, hidroxipropil(isopropil)carbamoilo, *n*-butil(hidroxipropil)carbamoilo, *sec*-
butil(hidroxipropil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroxipropil)carbamoilo,
difluorometil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(trifluorometil)carbamoilo.

20

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfinilo abarca radicales
que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10
átomos de carbono unido a un radical -SO- divalente. Los radicales alquilsulfinilo más
preferidos son radicales "alquilsulfinilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente a 6, y
25 más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfinilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3
sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan
preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí
30 y grupos alcoxí que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en
un grupo alquilsulfinilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales alquilsulfinilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen
metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-
35 butilsulfinilo, *terc*-butilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo,

191

hidroximetilsulfonilo, 2-hidroxietsulfonilo y 2-hidroxiopropilsulfonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfonilo abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical $-\text{SO}_2$ divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilaminosulfonilo abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical $-\text{NHSO}_2$. Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "monoalquilaminosulfonilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales monoalquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, trifluorometilaminosulfonilo, difluorometilaminosulfonilo, hidroximetilaminosulfonilo, 2-hidroxiethylaminosulfonilo y 2-hidroxiopropilaminosulfonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilaminosulfonilo abarca

un radical NSO_2 en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "dialquilaminosulfonilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un dialquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales dialquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, metil(etil)aminosulfonilo, di(n-propil)aminosulfonilo, n-propil(metil)aminosulfonilo, n-propil(etil)aminosulfonilo, di(isopropil)aminosulfonilo, isopropil(metil)aminosulfonilo, isopropil(etil)aminosulfonilo, di(n-butil)aminosulfonilo, n-butil(metil)aminosulfonilo, n-butil(etil)aminosulfonilo, n-butil(isopropil)aminosulfonilo, di(sec-butil)aminosulfonilo, sec-butil(metil)aminosulfonilo, sec-butil(etil)aminosulfonilo, sec-butil(n-propil)aminosulfonilo, sec-butil(isopropil)aminosulfonilo, di(terc-butil)aminosulfonilo, terc-butil(metil)aminosulfonilo, terc-butil(etil)aminosulfonilo, terc-butil(n-propil)aminosulfonilo, terc-butil(isopropil)aminosulfonilo, trifluorometil(metil)aminosulfonilo, trifluorometil(etil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(isopropil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-butil)aminosulfonilo, trifluorometil(sec-butil)aminosulfonilo, difluorometil(metil)aminosulfonilo, difluorometil(n-propil)aminosulfonilo, difluorometil(isopropil)aminosulfonilo, difluorometil(n-butil)aminosulfonilo, difluorometil(sec-butil)aminosulfonilo, difluorometil(terc-butil)aminosulfonilo, difluorometil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroximetil(metil)aminosulfonilo, hidroximetil(n-propil)aminosulfonilo, hidroximetil(isopropil)aminosulfonilo, n-butil(hidroximetil)aminosulfonilo, sec-butil(hidroximetil)aminosulfonilo, terc-butil(hidroximetil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroxietil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxietil)aminosulfonilo, hidroxietil(n-propil)aminosulfonilo, hidroxietil(isopropil)aminosulfonilo, n-butil(hidroxietil)aminosulfonilo,

5 *sec*-butil(hidroxietyl)aminosulfonilo, *terc*-butil(hidroxietyl)aminosulfonilo,
 difluorometil(hidroxietyl)aminosulfonilo, hidroxietyl(trifluorometil)aminosulfonilo,
 hidroxipropil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxipropil)aminosulfonilo, hidroxipropil(n-
 propil)aminosulfonilo, hidroxipropil(isopropil)aminosulfonilo, n-
 butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, *sec*-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, *terc*-
 butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo e
 hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfamollo abarca
 radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de
 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical $-NSO_2-$. Los radicales
 alquilsulfamollo más preferidos son radicales "alquilsulfamollo inferior" que tienen 1 a 8,
 preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

15 Un grupo alquilsulfamollo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3
 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan
 preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil
 y grupo alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en
 un grupo alquilsulfamollo están a su vez no sustituidos.

20 Los radicales alquilsulfamollo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen
 metilsulfamollo, etilsulfamollo, n-propilsulfamollo, isopropilsulfamollo, n-butilsulfamollo,
sec-butilsulfamollo, *terc*-butilsulfamollo, trifluorometilsulfamollo, difluorometilsulfamollo,
 hidroximetilsulfamollo, 2-hidroxiethylsulfamollo y 2-hidroxipropilsulfamollo.

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfamido abarca
 radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de
 1 a 10 átomos de carbono y unido a uno de los átomos de nitrógeno de un radical $-NHSO_2NH-$. Los radicales alquilsulfamido más preferidos son radicales "alquilsulfamido
 30 inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de
 carbono.

35 Un grupo alquilsulfamido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3
 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan
 preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil

y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilsulfamido están a su vez no sustituidos.

Los radicales alquilsulfamido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamido, etilsulfamido, n-propilsulfamido, isopropilsulfamido, n-butilsulfamido, sec-butilsulfamido, *terc*-butilsulfamido, trifluorometilsulfamido, difluorometilsulfamido, hidroximetilsulfamido, 2-hidroxi-etilsulfamido y 2-hidroxisulfamido.

Como se utiliza en la presente memoria, el término *N'*-alquilureido abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido al nitrógeno terminal de un radical -NHCONH-. Los radicales *N'*-alquilureido más preferidos son radicales "*N'*-alquilureido inferior" en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

15

Un grupo *N'*-alquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo *N'*-alquilureido están a su vez no sustituidos.

20

Los radicales *N'*-alquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen *N'*-metilureido, *N'*-etilureido, *N'*-n-propilureido, *N'*-isopropilureido, *N'*-n-butilureido, *N'*-sec-butilureido, *N'*-*terc*-butilureido, *N'*-trifluorometilureido, *N'*-difluorometilureido, *N'*-hidroximetilureido, *N'*-2-hidroxi-etilureido y *N'*-2-hidroxi-propilureido.

25

Como se utiliza en la presente memoria, el término *N',N'*-dialquilureido comprende un radical -NHCON- en el que el nitrógeno terminal está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales *N',N'*-dialquilureido más preferidos son radicales "*N',N'*-dialquilureido inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

30

Un grupo *N',N'*-dialquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan

35

preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo *N',N'*-dialquilureido están a su vez no sustituidos.

5 Los radicales *N',N'*-dialquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen *N',N'*-dimetilureido, *N',N'*-dietilureido, *N'*-metil,*N'*-etilureido, *N',N'*-di(*n*-propil)ureido, *N'*-*n*-propil,*N'*-metilureido, *N'*-*n*-propil,*N'*-etilureido, *N',N'*-di(isopropil)ureido, *N'*-isopropil,*N'*-metilureido, *N'*-isopropil,*N'*-etilureido, *N',N'*-di(*n*-butil)ureido, *N'*-*n*-butil,*N'*-metilureido, *N'*-*n*-butil,*N'*-etilureido, *N'*-*n*-butil,*N'*-(isopropil)ureido, *N',N'*-di(*sec*-butil)ureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-metilureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-etilureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-(isopropil)ureido, *N',N'*-di(*terc*-butil)ureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-metilureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-etilureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-metilureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-etilureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(*n*-butil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(*sec*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-metilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-etilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*n*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*sec*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*terc*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-*n*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroxetilureido, *N'*-hidroxetil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroxetil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-(*n*-butil),*N'*-hidroxetilureido, *N'*-(*sec*-butil),*N'*-hidroxetilureido, *N'*-(*terc*-butil),*N'*-hidroxetilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-hidroxetilureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-(*n*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-(*sec*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-(*terc*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-hidroxipropilureido y *N'*-hidroxipropil,*N'*-trifluorometilureido.

30

Como se utiliza en la presente memoria, el término acilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 2 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 2 a 12 átomos de carbono, unidos a un radical carbonilo. Más preferiblemente, los radicales acilo son radicales "acilo inferior" de fórmula -COR, en la que R es un grupo hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo, que tiene 2 a 8,

35

preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

Un grupo acilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo acilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearilo y palmitilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical arilo comprende típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C_5-C_{14} tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

Uno de dichos radicales arilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí, grupo alcoxycarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alcoxi C_1-C_4 y grupos hidroxialquilo C_1-C_4 . Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un grupo arilo están típicamente a su vez no sustituidos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heteroarilo comprende típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Uno de dichos radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los

sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcoxycarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxí, grupos alquilo C₁-C₄ y grupos alcoxí C₁-C₄. Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un radical heteroarilo típicamente están a su vez no sustituidos..

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirroilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, tienopiridinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, tienopiridinilo, prazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Se prefieren oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirroilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienopiridinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, prazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxí que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo están a su vez no sustituidos.

Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término cicloalquenilo abarca radicales

carbocíclicos parcialmente insaturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquenilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquenilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquenilo están a su vez no sustituidos.

10

Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Se prefieren ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heterocíclico abarca típicamente un sistema de anillo carbocíclico C_3 - C_{10} saturado o no saturado no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterocíclicos saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo individual o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Uno de dichos radicales heterocíclicos opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un radical heterocíclico están a su vez no sustituidos.

30

Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperídilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tioromorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinucidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona y 3-azatetrahidrofuranilo.

35

Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, estando reemplazados los átomos de hidrógeno unidos
10 a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes están típicamente a su vez no sustituidos.

15 Típicamente, cuando un radical cíclico forma puente con un radical alquileo o alquilendioxi, el radical alquileo formador de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término halógeno comprende átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

25 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo acilamino es típicamente uno de dichos grupos acilo unido a un grupo amino.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es típicamente -O-R-O-, en el que R es uno de dichos grupos alquileo.

30 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo alcoxicarbonilo es típicamente uno de dichos grupos alcoxi unidos a uno de dichos grupos carbonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo aciloxi es típicamente uno de dichos grupos acilo unido a un átomo de oxígeno.

35

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo cicloalcoxi es típicamente uno de dichos grupos cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden utilizarse en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable comprende sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Como se utiliza en la presente memoria, se forma un *N*-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

Según una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior que están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, alquiltio, hidroxycarbonilo y alcoxycarbonilo.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^2 es un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, hidroxycarbonilo, alcoxi, alquiltendioxo, alcoxycarbonilo, ariltio, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitró, clano, mono- o dialquilamino, aclamino, carbamilo o mono- o dialquiltendioxo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. Se prefiere que R^2 sea un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno e hidroxilo, hidroxialquilo,

hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilendioxi, alcoxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o dialquilamino, acilamino, carbamollo o mono- o dialquilcarbamollo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. Se prefiere adicionalmente que R² sea un grupo heteroarilo que contiene N y se prefiere aún más que R² esté opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo inferior.

Según aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R³ representa:

10 | G-L1-(CRR')_n.....

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

en la que
n es un número entero de 0 a 3, preferiblemente de 1 a 3
R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,
15 | L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- y -(CO)O-; y
G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, cicloalquilo, heterocidilo, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos estos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 20 | • átomos de halógeno;
• grupos alquilo y alqueno que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
• grupos hidroxi, alquilendioxi, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamollo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo,
25 | hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamollo, mono- o dialquilcarbamollo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;
es particularmente ventajoso que cuando n es cero, L1 sea un enlace directo y G sea diferente de un átomo de hidrógeno.

30 | Según aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R³ representa:

| G-L1-(CRR')_n.....

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

en la que
35 | n es un número entero de 0 a 3, preferiblemente de 1 a 3

202

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos metilo

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- y -(CO)O-; y

5 G se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más átomos de halógeno.

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

Según aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R³ representa:

10



Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

en la que

n es 0 o 1, preferiblemente 1

15

R es un átomo de hidrógeno

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, -O(CO)O- y -(CO)O-; y

20

G se selecciona de grupos alquilo y cicloalquilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con un átomo de halógeno.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁴ representa un grupo fenilo, piridilo o tienilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

25

- átomos de halógeno;

- grupos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, hidroxialquilo, alcoxi, alquiltio, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamollo, mono- o dialquilcarbamollo; y

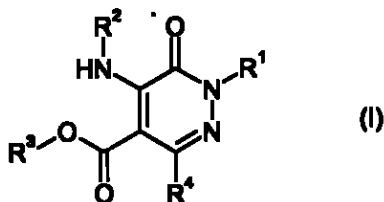
30

- grupos hidroxí, alquilendioxí, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamollo, amino, mono- o dialquilamino, acilamono, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamollo, mono- o dialquilcarbamollo, ureido, N-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, clano, difluorometoxi o trifluorometoxi.

35

Se prefiere que R⁴ esté opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo inferior. Lo más preferiblemente, R⁴ es un grupo fenilo.

5 En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I):



en la que

R¹ representa un grupo etilo

R² es un grupo heteroarilo que contiene N opcionalmente sustituido con un

10 sustituyente seleccionado de átomos de halógeno y grupos alquilo inferiores

R³ representa:



en la que

n es 1

R es un átomo de hidrógeno

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, -O(CO)O- y -(CO)O-; y

G se selecciona de grupos alquilo y cicloalquilo, estando opcionalmente

20 sustituidos dichos grupo con un átomo de halógeno

R⁴ representa un grupo fenilo
y las sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables se prefieren para uso en una formulación para administración tópica.

25 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

- (benciloxi)-2-oxoetil, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetil,
- 5 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropil,
- 10 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)etil, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxycarbonil)amino]etil,
- 15 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etil, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-fluorobencil,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil,
- 20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-2-piridin-4-ilet, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetil,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-aminoetil,
- 25 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etil, 2-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetil,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metil,
- 30 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ilo, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metil,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-(acetiloxi)etil,
- 35 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-

- (dimetilamino)-2-oxoetilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
bencilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
5 dimetilpropanoil)oxi]metilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)-1-metiletilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,
10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-[(etoxycarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
15 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(etoxycarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
etilo,
20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)etilo,
ácido ((1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
25 il)carbonil)oxi)acético,
1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,
1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
30 1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,
1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de (butiriloxi)metilo,
1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
35 de etilo,

- 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo,
- 5-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 5 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo, 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 10 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo, 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 15 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo, 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,
- 20 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo,
- 25 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo, 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo, 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 35

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de benclo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo,
- 10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobenclo,
- 15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)benclo,
- 1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 20 1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxilato de etilo,
- 1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo,
- 25 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo,
- 1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
- 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
- 35 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-

- 5 {{{ciclohexiloxi}carbonil}oxi}etiló,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
 {{{ciclohexiloxi}carbonil}oxi}etiló,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-{{{ciclohexiloxi}carbonil}oxi}etiló,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-c]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de etilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de etilo,
10 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
15 de 6-etoxi-6-oxohexilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 3-amino-3-oxopropilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetiló,
20 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetiló,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-
etilpropoxi)carbonil]oxi}etiló,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
25 de 1-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi}etiló,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
 [(1-etilpropoxi)carbonil]oxi}etiló,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 (butiriloxi)metilo,
30 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de (acetiloxi)metilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de bencilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
35 carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)metilo,
- 5 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,
- 10 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
- 20 carboxilato de etilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilbutanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(N-[(benciloxi)carbonil]-L-valil]oxi]metilo,
- 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de

{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}metilo.

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de

{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}metilo,

5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {{(1-etilpropoxi)carbonil}oxi}metilo,

10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutililoxi)metilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,

15 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxi)carbonil]oxi}metilo,

20 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,

25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {{(1-etilpropoxi)carbonil}oxi}metilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,

30 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxi)carbonil]oxi}metilo,

35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de ([1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi)metilo,
- 5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-metoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,
- 10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- L-leucinato de ([1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi)metilo,
- 20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo,
- 25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2-metilbutanol]oxi]metilo,
- 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- 35 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-

212

- etoxi-7-oxoheptilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
5 carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-
etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-5-(1,7-naftiridin-5-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil]o,
- 10 1-etil-6-oxo-3-piridin-4-il-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
bencilo,
- morfolin-4-carboxilato de {[1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-
dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
15 {[[(metilamino)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
{[(dimetilamino)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(acetiloxi)metilo
- 20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[[dibutoxidfosforil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(acetiloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
25 [(isopropoxidcarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de (acetiloxi)metilo,
- 30 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de [(isopropoxidcarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de {[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
35 de (acetiloxi)metilo,

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 5 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo - enantiómero 1
- 10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo - enantiómero 2
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (propioniloxi)metilo,
- 15 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo,
- 20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (propioniloxi)metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (propioniloxi)metilo,
- 25 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (pentanoiloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de fluorometilo,
- 30 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo - enantiómero 1
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo - enantiómero 2
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

219
214

Son de particular interés:

- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 5 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
10 de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(butiriloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-oxo-
1,3-dihidro-2-benzofurano-1-ilo,
- 15 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(acetiloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
20 de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)-1-metiletilo,
- 1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 25 1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-
carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(feno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
30 [(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
etoxi-2-oxoetilo,
- 35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato

25
215

- de 2-(acetiloxi)etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-(acetiloxi)etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-
5 carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-etoxi-2-oxoetilo,
10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-etoxi-2-oxoetilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
15 de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)etilo,
20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(etoxicarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
25 {[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(isobutiriloxi)metilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
clorometilo,
30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
35 de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo - enantiómero 1

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil]o - enantiómero 2

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil]o - enantiómero 1

5 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil]o - enantiómero 2
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización, la presente invención engloba composiciones
10 farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de fórmula (I), como se describen anteriormente en la presente memoria, mezclados con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En aún otra realización, la presente invención engloba un producto de
15 combinación que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente en la presente memoria, y (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T, (d) fármacos antiinflamatorios (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de receptores muscarínicos M3; para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del
20 cuerpo humano o animal.

Según aún otra realización de la presente invención, está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección
25 patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4. Es una realización preferida utilizar el compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

30 Según aún otra realización, la presente invención engloba un procedimiento para tratar un sujeto aquejado de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente. En una realización preferida, el procedimiento se utiliza para

277
217

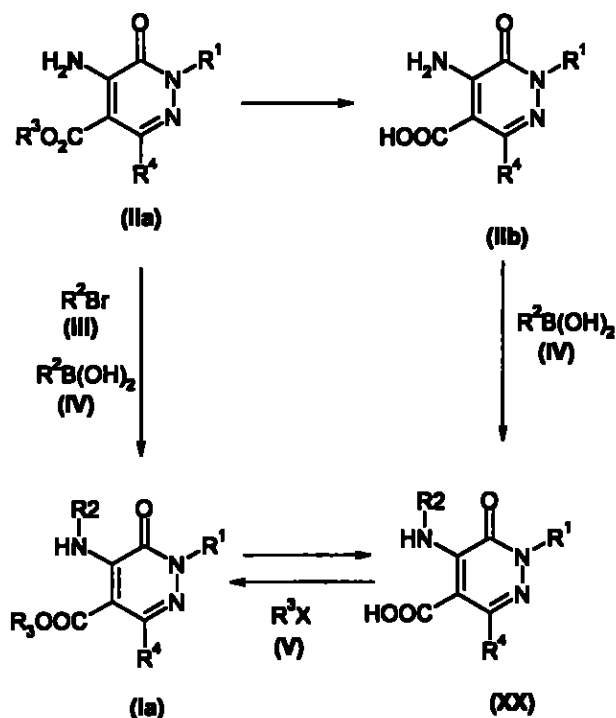
tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante uno de los procedimientos siguientes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de los intermedios de fórmula (IIa) o (IIb) mediante las rutas de reacción mostradas en el esquema 1.

10

Esquema 1



15 La condensación de un 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de fórmula (IIa) en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en la presente memoria, con un bromuro de heteroarilo (III), en el que R^2 es como se define anteriormente en la presente memoria en la presente memoria, proporciona el compuesto final (Ia). La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como yoduro
20 cuproso en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base diamina tal como

~~218~~
218

N,N-dimetiletilendiamina y una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte tal como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente.

- 5 La hidrólisis de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (IIa) proporciona ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (IIb), en los que R¹ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria.

- 10 Como alternativa, la condensación de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (IIa), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria, con ácidos borónicos (IV), en los que R² es como se define anteriormente en la presente memoria, proporciona compuestos (Ia). La misma reacción utilizando el compuesto (IIb), en el que R¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria, proporciona el compuesto (XX). La
15 reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como dioxano, cloruro de metileno o tetrahydrofurano, a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente..

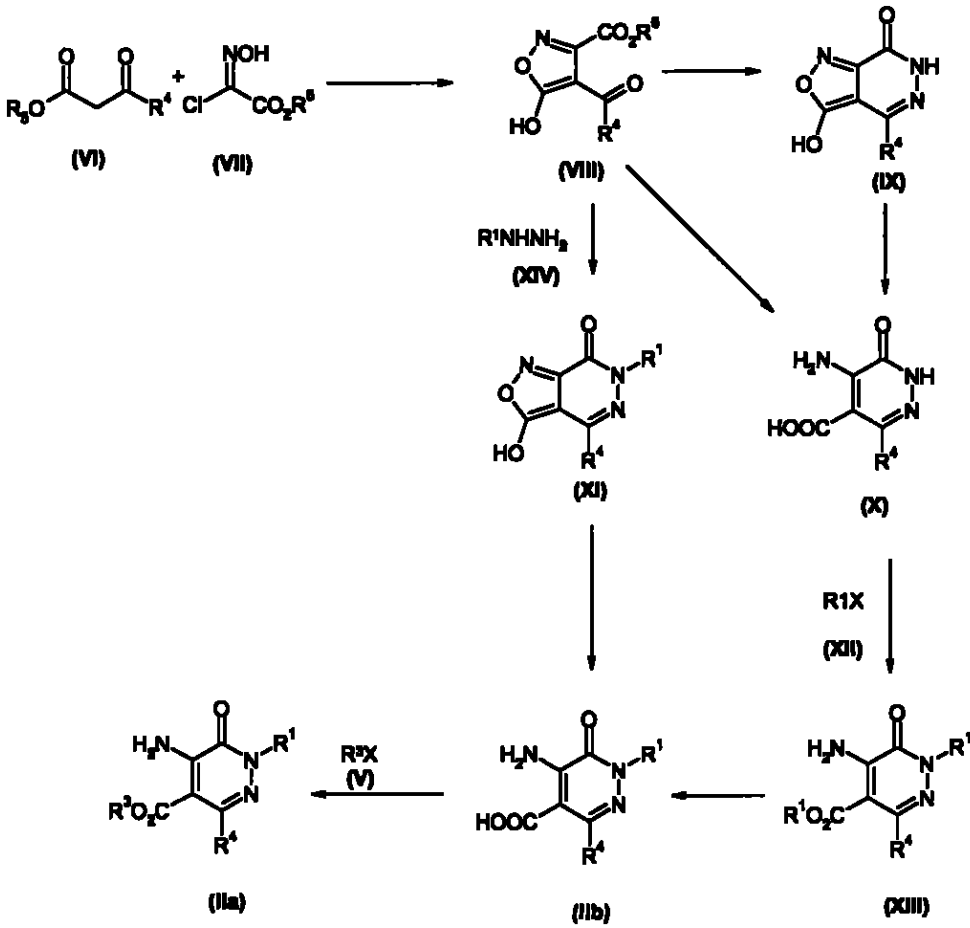
- 20 La hidrólisis de 5-heteroarilamino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (Ia) proporciona ácidos 5-heteroarilamino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (XX), en los que R¹ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria.

- 25 Como alternativa, la reacción de 5-heteroarilamino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (XX) con un agente alquilante de fórmula (V), en la que R³ es como se define anteriormente en la presente memoria en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo o un metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato o bencenosulfonato, proporciona el producto final (Ia). La reacción se
30 lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, en un disolvente inerte tal como DMF, acetona o tetrahydrofurano, a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente.

- 35 Los 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (II) pueden

obtenerse como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



5

La reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos de fórmula general (VI), en la que R^4 es como se define anteriormente en la presente memoria en la presente memoria y R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_6 , y derivados de 2-cloro-2-(hidroxilimino)acetato de fórmula (VII), en la que R^6 es un grupo alquilo C_1 a C_6 , siguiendo procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478, proporciona derivados de isoxazol de fórmula (VIII).

10

Los derivados de isoxazol de fórmula (VIII) se condensan con hidrazina mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95,

15

220

1478 y V. Dal Piaz *et al.* Heterocycles 1991, 32, 1173, proporcionando isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (IX) en la que R⁴ es como se define anteriormente en la presente memoria.

5 Las isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-onas (IX), en las que R⁴ es como se define anteriormente en la presente memoria, se reducen proporcionando ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (X). La reacción puede realizarse con hidrazina en un disolvente tal como etanol a su punto de ebullición. Esta reacción puede realizarse también mediante hidrogenación 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.

15 Como alternativa, pueden obtenerse directamente ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (X) a partir de derivados de isoxazolo (VIII) mediante tratamiento con hidrazina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como etanol a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente.

20 La reacción posterior de los ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos de fórmula (X) con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R¹ es como se define anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato o bencenosulfonato mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al.* Drug Des. Discovery 1996, 14, 53, proporciona 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (XIII).

30 La hidrólisis de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (XIII) proporciona ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (IIb), en los que R¹ y R² son como se definen anteriormente en la presente memoria.

35 La reacción de ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos de fórmula (IIb) con un agente alquilante de fórmula (V), en la que R³ es como se define anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de

221

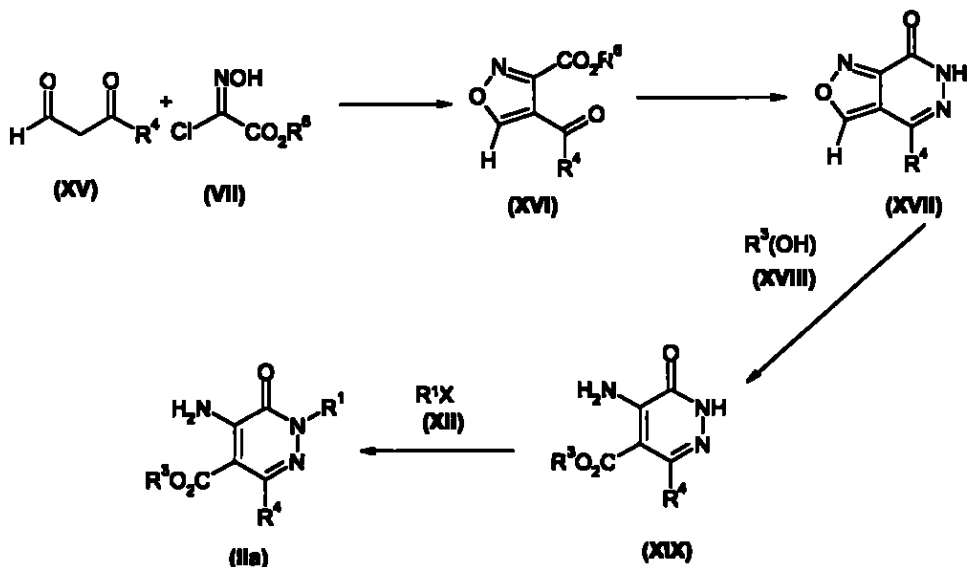
cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato o bencenosulfonato, proporciona 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos (IIa), en los que R¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte tal como DMF, acetona o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C al punto de ebullición del disolvente.

Como alternativa, pueden obtenerse ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (IIb), en los que R¹ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria, a partir de isoxazoles (VIII) en los que R⁴ y R⁶ son como se definen anteriormente mediante la condensación con una hidrazina de fórmula (XIV), en la que R¹ es como se define anteriormente en la presente memoria, mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, Gazz. Chim. Ital., 1965, 95, 1478, proporcionando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XI), en la que R¹ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria. La hidrogenación posterior 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, proporciona los ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílicos (IIb), en los que R¹ y R⁴ son como se definen anteriormente en la presente memoria. 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.

Como alternativa, los 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (II) pueden obtenerse como se muestra en el esquema 3.

22

Esquema 3



5 La reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos de fórmula general (XV), en la que R^4 es como se define anteriormente en la presente memoria, y derivados de 2-cloro-2-(hidroxilamino)acetato de fórmula (VII), en la que R^5 es un grupo alquilo C_1 a C_6 , siguiendo procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478, proporciona el derivado de isoxazol de fórmula (XVI).

10

Los derivados de isoxazol de fórmula (XVI) se condensan con hidrazina mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478 y V. Dal Piaz *et al.* Heterocycles 1991, 32, 1173, proporcionando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XVII) en la que R^4 es como se define anteriormente en

15 la presente memoria.

Los compuestos (XVII) se hacen reaccionar con alcoholes de fórmula general (XVIII), en la que R^3 es como se define anteriormente en la presente memoria, proporcionando 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (XIX). La

20 reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como trietilamina o piperidina, a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del alcohol.

La reacción posterior de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (XIX) con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R¹ es como se define anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato o bencenosulfonato, mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al.* Drug Des. Discovery 1996, 14, 53, proporciona 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilatos de fórmula (IIa).

Cuando los grupos definidos R¹ a R⁵ son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procedimientos descritos anteriormente o son incompatibles con dichos procedimientos, pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica estándar, por ejemplo véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección forme la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (XV) son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante analogía con procedimientos conocidos.

PARTE EXPERIMENTAL

Ensayo de estabilidad plasmática

Para los ensayos de estabilidad plasmática, se añaden los compuestos en soluciones de acetonitrilo o dimetilsulfóxido por duplicado a 1 ml de plasma precalentado a 37°C a una concentración final de 1 µg/ml (menos de 1% de disolvente orgánico añadido). Justo después de la adición y mezclado de los compuestos (t= 0h), se recogen muestras de 100 µl y se transfieren a tubos que contienen 300 µl de ácido trifluoroacético al 0,5% en acetonitrilo en un baño de hielo para detener la reacción. Las muestras se mantienen en un baño de agua a 37°C durante el ensayo. A diferentes intervalos de tiempo (concretamente, t= 0,5, 1, 3 y 24 h) se recogen muestras y se detiene la reacción como se describió anteriormente. Las alícuotas se centrifugan a 4.000 rpm durante 10 minutos. Se diluyen 100 µl de sobrenadante con 100 µl de agua Milli-Q y se inyectan 5 µl en un sistema HPLC/EM. Se controlan tanto el compuesto original como los posibles subproductos. La estabilidad se calcula comparando la respuesta del compuesto obtenida con la respuesta a tiempo 0 h.

24

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Procedimiento de ensayo de PDE4

5

Los compuestos a ensayar se resuspendieron en DMSO a una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron a diferentes concentraciones variables de 10 µM a 10 pM para calcular la CI_{50} . Se realizaron estas diluciones en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de ensayarse. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

10

Se vertieron 10 µl de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "baja unión". Se añadieron 80 µl de mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y [3H]-AMPc 15 nM a cada pocillo. La reacción se inició añadiendo 10 µl de una solución que contenía PDE4. La placa se incubó después con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 50 µl de perlas SPA, y la reacción se dejó incubar durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad utilizando Instrumentación estándar.

15

20

Se preparó la mezcla de reacción añadiendo 90 ml de H_2O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 83 mM, EGTA 17 mM), y 40 µl de [3H]-AMPc 1 µCi/µl. Se preparó la solución de perlas SPA añadiendo 500 mg a 28 ml de H_2O para una concentración final de 20 mg/ml de perlas y sulfato de cinc 18 mM.

25

Los resultados se muestra en la Tabla 1.

Ejemplo N°	HPDE4B o CI_{50} PDE4 (nM)
16	0,22
17	3,6
18	2,1
19	11

23	0,94
26	2,3
27	9,1
31	0,07
35	2,2
68	5,7
76	4,6
94	0,5
122	3,4
132	0,3
133	0,8
142	1,2
164	0,1

Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de pirdazin-3(2H)-ona preferidos de la invención poseen un valor de CI_{50} para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) de menos de 100 nM, preferiblemente de menos de 50 nM, y lo más preferiblemente de menos de 30 nM. Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, $TNF\alpha$.

Por tanto, pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como aquellas enfermedades o afecciones en las que el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4 podría ser beneficioso. Estos estados patológicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos de la formación ósea, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injerto, trastornos gastrointestinales tales como enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, shock séptico, síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto y enfermedades cutáneas tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. Pueden utilizarse también como mejoradores de la función cerebrovascular así como en el tratamiento de otras enfermedades del SNC tales

226
226

como demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agentes nootrópicos.

5 Los compuestos de la presente invención muestran una corta semivida plasmática, que es preferiblemente menor de 5 horas, más preferiblemente menor de 3 horas y lo más preferiblemente menor de 1 hora. Los derivados de ácido libre que se originan por la hidrólisis del grupo $-\text{COOR}^3$ de los compuestos de la presente invención tienen un valor de Cl_{50} para la inhibición de PDE4 que es varias veces mayor que el valor de Cl_{50} para los compuestos no hidrolizados.

10 En consecuencia, el derivado de piridazín-3(2H)-ona de la invención puede administrarse a un sujeto necesitado de ello a dosis relativamente altas sin causar efectos sistémicos indeseables como resultado tanto de sus cortas semividas plasmáticas como de la capacidad de inhibición de PDE4 reducida de sus hidrolizados.

15 Los compuestos de la presente invención son también beneficiosos cuando se administran en combinación con otros fármacos tales como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueantes de receptor de células T, agonistas $\beta 2$ -adrenérgicos o antagonistas de receptores muscarínicos M3. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación
20 de los demás fármacos, previniendo así la aparición de efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores.

Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los compuestos de la invención pueden utilizarse también para bloquear, después de
25 tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes inflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

30 Pueden utilizarse solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

35 Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas cuando se

✓
227
228

produce daño a las células o tejidos mediante condiciones de tipo anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y de tejido cuando se añaden los compuestos de la invención para

5 conservar soluciones pretendidas para almacenamiento de órganos de trasplante o faldos tales como sangre o espermatozoides. Son también beneficiosos en la reparación de tejidos y curación de heridas.

En consecuencia, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos del cuerpo humano susceptibles de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridazin-3(2H)-ona

10 de la invención.

En consecuencia, es otra realización de la invención el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, así como un procedimiento para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

20

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si ha de hacerse una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se configuran en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

25

30

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto

35

activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidas *per se*, y los excipientes reales utilizados dependen entre otras cosas del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

- 5 Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, Inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, que contienen todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien
10 conocidos en la técnica.

- Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen aquellos diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o
15 cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

- La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal
20 soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación, por ejemplo, con sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

- 25 Las composiciones de inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden liofilizarse o no y que pueden estar disueltas en medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

- Las composiciones para administración tópica pueden tomar la forma de
30 ungüentos, cremas o lociones, que contienen todas el compuesto de la invención: dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

- Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10-800 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos,
35 preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

La presente invención se ilustrará adicionalmente con los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan sólo a modo de ilustración y no han de considerarse limitantes.

5 Las síntesis de los compuestos de la invención y de los Intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (Incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1 a 33)) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300.

Los espectros de masas de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD utilizando ionización IEP.

15 Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

Las separaciones cromatográficas (procedimiento estándar) se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 μm). 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 de 0% a 95% de B en 18 min, y después 4 min con 95%. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Los cromatogramas de fila de diodos se
20 recogieron a 210 nM.

Se obtuvieron las separaciones cromatográficas (procedimiento B) utilizando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 μm). 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 de 0% a 95% de B en 26 min, y después 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μl . Los cromatogramas de fila de diodos se recogieron a
25 210 nM.

35

230

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

PREPARACIÓN 1

5 4-Benzol-5-hidroxisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente a una solución enfriada y agitada de etóxido de sodio, obtenida a partir de sodio (2,3 g, 0,1 mol) y EtOH anhidro (80 ml), una solución de benzolacetato de etilo (9,6 g, 0,05 mol) en el mismo disolvente (5 ml). Se añadió gota a gota (en un periodo de 1 h) una solución de cloro(hidroxi)acetato de etilo (7,55 g, 0,05 mol) en EtOH anhidro (10 ml). La mezcla se neutralizó con HCl 6 N y se evaporó la fase alcohólica. Después de dilución con agua fría (150-200 ml), la suspensión se extrajo con éter etílico y la fase acuosa se acidificó con HCl 6 N, proporcionando el producto que se recuperó mediante filtración (45% de rendimiento).

δ (DMSO- d_6): 1,25 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 10,80 (s, 1H).

PREPARACIÓN 2

4-Fenil-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-c]piridazin-3,7-diona

Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (10,2 ml, 0,203 mol) a una solución agitada del producto del título de la preparación 1 (15,0 g, 0,057 mol) en etanol seco (150 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. El sólido así formado se filtró y se lavó con etanol frío y éter etílico, proporcionando 13,6 g del producto del título (92% de rendimiento).

δ (DMSO- d_6): 7,37 (m, 3H), 7,82 (m, 2H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

PREPARACIÓN 3

Ácido 5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5 ml, 0,10 mol) a una solución agitada del producto del título de la preparación 2 (6,0 g, 0,026 mol) en etanol seco (80 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. Después, se dejó enfriar y el sólido así formado se filtró y se lavó con etanol frío y éter etílico. Se obtuvieron 5,0 g del producto del título (83% de rendimiento).

δ (DMSO- d_6): 6,62 (s a, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (m, 2H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

PREPARACIÓN 4**Éster etílico del ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico**

Se añadió en porciones carbonato de potasio (31,5 g, 0,228 mol) a una solución agitada del producto del título de la preparación 3 (13,3 g, 0,057 mol) en DMF seca (160 ml), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 h. Después, se dejó enfriar y se añadió gota a gota bromuro de etilo (17,1 ml, 0,228 mol) en DMF seca (30 ml) durante 15 min. La mezcla final se agitó a 70°C durante 6 h, y después se retiró el disolvente a presión reducida. El producto bruto así obtenido se suspendió en agua con hielo y se extrajo con diclorometano dos veces. La fase orgánica se lavó después con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se secó y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando el producto del título (75% de rendimiento).

δ (DMSO-d₆): 0,78 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,10 (c, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,55 (s, 2H).

PREPARACIÓN 5**Ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico**

Se añadió gota a gota NaOH 2 N (31,6 ml, 0,63 mol) a una suspensión agitada del producto del título de la preparación 4 (6,1 g, 0,021 mol) en metanol (78 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y después a 80°C durante 1 h. Después, se dejó enfriar y se retiró la mitad del metanol a presión reducida. Se neutralizó a pH 6-7 con HCl 1 N. El sólido así obtenido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó, proporcionando el producto del título (71%).

δ (DMSO-d₆): 1,24 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 12,95 (s, 1H).

PREPARACIÓN 6**5-Amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilloxicarbonilmetilo**

Se añadió en porciones carbonato de potasio (0,64 g, 4,62 mmol) a una mezcla agitada del producto del título de la preparación 5 (1,0 g, 3,86 mmol) en DMF seca (40 ml), y la mezcla resultante se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota bromoacetato de bencilo (0,74 ml, 4,62 mmol) y la mezcla final se agitó a ta durante una noche. El producto de reacción bruto se vertió en agua y se extrajo con éter etílico. Las

fasas orgánicas combinadas se lavaron y se secaron. Se retiró después el disolvente a presión reducida, proporcionando el producto del título (1,48 g, 98% de rendimiento).

EMBR: m/z 408 (M+1)⁺.....
δ(CDCl₃): 1,38 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,30 (m, 12H).

Con formato: Inglés (Reino Unido)

PREPARACIÓN 7

4-(3-Metilbenzoi)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (40%) a partir de 3-oxo-3-*m*-tolilpropionato de etilo siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 1.

EMBR: m/z 276 (M+1)⁺.....
δ(DMSO-*d*₆): 1,18 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (m, 3H).

Con formato: Inglés (Reino Unido)

PREPARACIÓN 8

4-*m*-Tolil-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-3,7-diona

Obtenida en forma de un sólido (64%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 2.

EMBR: m/z 244 (M+1)⁺.....
δ(DMSO-*d*₆): 2,25 (s, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 11,5 (s, 1H).

Con formato: Inglés (Reino Unido)

PREPARACIÓN 9

Ácido 5-amino-6-oxo-3-*m*-tolil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (35%) a partir del compuesto del título de la preparación 8 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 3.

EMBR: m/z 244 (M-1)⁺.....
δ(DMSO-*d*₆): 2,45 (s, 3H), 6,95 (s a, 2H), 7,30 (m, 4H).

Con formato: Inglés (Reino Unido)

PREPARACIÓN 10

Éster etílico del ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-*m*-tolil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (90%) a partir del compuesto del título de la preparación 9 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 4..

233

EMBR: m/Z 302 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 0,79 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,92 (c, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,20 (m, 4H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

5

PREPARACIÓN 11

4-(3-Fluorobenzil)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (65%) a partir del compuesto del título éster etílico del ácido 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropiónico siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 39.

10

EMBR: m/Z 279 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,00 (t, 3H), 3,82 (c, 2H), 7,25 (m, 4H).

Con formato: Francés
(Francia)

Con formato: Francés
(Francia)

PREPARACIÓN 12

15

Ácido 5-amino-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2,5 ml, 53 mmol) a una solución agitada del producto del título de la preparación 11 (2,45 g, 8,8 mmol) en etanol seco (25 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. Después, se dejó enfriar y el sólido así formado se filtró y se lavó con etanol frío y éter etílico. Se obtuvieron 1,7 g del producto del título (77% de rendimiento)

20

EMBR: m/Z 250 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 5,3 min.

25

PREPARACIÓN 13

Éster etílico del ácido 5-amino-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (22%) a partir del compuesto del título de la preparación 12 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 4.

30

EMBR: m/Z 306 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 0,82 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,38 (m, 1H).

Con formato: Francés
(Francia)

Con formato: Francés
(Francia)

35

PREPARACIÓN 14

4-(4-Fluorobenzolil)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (62%) a partir del compuesto del título éster etílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropiónico siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 39.

EMBR: m/Z 279 (M+1)^{*}.
δ(DMSO-d₅): 1,18 (t, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,82 (m, 2H).

Con formato: Francés (Francia)

Con formato: Francés (Francia)

PREPARACIÓN 15

Ácido 5-amino-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (89%) a partir del producto del título de la preparación 14 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 12.

EMBR: m/Z 250 (M+1)^{*}.
δ(DMSO-d₅): 7,25 (t, 2H), 7,62 (m, 2H).

Con formato: Francés (Francia)

Con formato: Francés (Francia)

PREPARACIÓN 16a

5-Amino-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (30%) a partir del compuesto de título de la preparación 15 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 4.

EMBR: m/Z 308 (M+1)^{*}.
Tiempo de retención: 8,6 min.
δ(CDC₃): 0,82 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,36 (m, 2H).

Con formato: Francés (Francia)

PREPARACIÓN 16b

5-Amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (88%) a partir del compuesto del título de la preparación 5 y yoduro de metilo siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 6.

EMBR: m/Z 274 (M+1)^{*}.

Con formato: Inglés (Reino Unido)

^{*} Procedimiento cromatográfico B.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,38 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,40 (s, 5H).

PREPARACIÓN 17

5 3-Oxo-3-tiofen-2-ilproponato de etilo

Se calentó carbonato de dietilo (39,6 ml, 327 mmol) en tolueno (20 ml) a 60°C. A esta temperatura, se añadió en porciones *terc*-butoxido de potasio (14,3 g, 128 mmol) y, una vez terminó la adición, se calentó a 65°C durante media hora. Después, la temperatura se aumentó a 75°C y se añadió gota a gota 2-acetiltiofeno (10,0 g, 79 mmol)

10 en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 45 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y finalmente se vertió en agua. Después de sucesivas extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 14,2 g de un aceite oscuro como producto final deseado (90% de rendimiento).

15 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,25 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (c, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

PREPARACIÓN 18

20 5-Oxo-4-(tiofen-2-carbonil)-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvió sodio (6,4 g, 0,28 mol) a temperatura ambiente en etanol (165 ml). Esta solución se enfrió en baño de hielo y se añadió gota a gota el producto del título de la preparación 17 (27,5 g, 0,14 mol) en etanol (20 ml). Después de 15 min a 0°C con agitación, se añadió gota a gota cloridridoacetato de etilo (21,1 g, 0,14 mol) en etanol

25 (40 ml). Después de 1,5 h a 0°C con agitación, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó durante una noche en estas condiciones. Se retiró el etanol a presión reducida y se suspendió el residuo en agua. Se neutralizó después esta mezcla de reacción con HCl 2 N y se lavó una vez con Et₂O. La fase acuosa se acidificó después con HCl 5 N y precipitó un sólido amarillo, que se filtró y se lavó con Et₂O. Se

30 aislaron 16,4 g del producto final deseado (44% de rendimiento).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,50 (t, 3H), 2,20 (s a, 1H), 4,60 (c, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 9,0 (s a, 1H).

Con formato: Español
(Español - a1fab. Internacional)

PREPARACIÓN 19

4-Tiofen-2-il-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-3,7-diona

Se suspendió el producto del título de la preparación 18 en etanol (65 ml) y se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (4,3 ml, 89,7 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente con agitación, se filtró el sólido amarillo (6,4 g) y se resuspendió en etanol (65 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 18 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se trituró el residuo con Et₂O, se filtró y se secó. Se obtuvieron 5,6 g del producto final deseado (94% de rendimiento).

δ(CDC_l₃): 6,60 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 11,6 (s a, 1H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

PREPARACIÓN 20

Ácido 5-amino-6-oxo-3-tiofen-2-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se suspendió el producto del título de la preparación 19 (12,5 g, 53,3 mmol) en etanol (160 ml) y se añadió hidrazina monohidratada (9,9 ml, 0,20 mol). Después de mantener a reflujo la mezcla durante 18 h, se filtró el sólido suspendido y se lavó con Et₂O. Se obtuvieron 11,3 g del compuesto final deseado (80% de rendimiento).

δ(DMSO-d₆): 6,20 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,40 (m, 4H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

PREPARACIÓN 21

5-Amino-1-etil-6-oxo-3-tiofen-2-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Se disolvió el producto del título de la preparación 20 (11,3 g, 47,8 mmol) en dimetilformamida (135 ml) y se añadió carbonato de potasio (26,4 g, 190,9 mmol). Se calentó esta mezcla a 70°C durante 1 h. Después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromoetano (14,3 g, 242,2 mmol) en DMF (25 ml) a la mezcla. Después de calentar a 70°C durante 72 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo repetidamente con Et₂O. Se lavó esta fase orgánica con NaHCO₃ al 4%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 12,2 g del compuesto final deseado (87% de rendimiento) en forma de un aceite.

δ(CDC_l₃): 0,95 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 4,10 (c, 2H), 4,25 (c, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,40 (m, 1H).

Con formato: Francés
(Francia)

PREPARACIÓN 22

237
237

3-Oxo-3-(3-tienil)propanato de etilo

Se calentó carbonato de dietilo (36,3 ml, 300 mmol) en tolueno (18 ml) a 60°C. A esta temperatura, se añadió en porciones *tert*-butoxido de potasio (13,0 g, 120 mmol) y, una vez se terminó la adición, se calentó a 65°C durante media hora. Después, se aumentó la temperatura a 75°C y se añadió gota a gota 3-acetilfenol (9,2 g, 73 mmol) en tolueno (18 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 90 min, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró y lavó concienzudamente con éter. Este sólido se disolvió en agua. Después de sucesivas extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se obtuvo un aceite oscuro (12,0 g, 83% de rendimiento) como producto final deseado.

δ (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (c, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

15

PREPARACIÓN 23

5-Oxo-4-(tiofen-3-carbonil)-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvió sodio (2,5 g, 0,11 mol) a temperatura ambiente en etanol (65 ml). Se enfrió esta solución en baño de hielo y se añadió gota a gota el producto del título de la preparación 22 (12,0 g, 6,6 mmol) en etanol (12 ml). Después de 15 min a 0°C con agitación, se añadió gota a gota cloroximidoacetato de etilo (8,4 g, 55,4 mmol) en etanol (12 ml). Después de 1 h a 0°C con agitación, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó durante una noche en estas condiciones. Se retiró el etanol a presión reducida y se redisolvió el residuo en agua. Se neutralizó después esta mezcla de reacción con HCl 2N y se lavó una vez con Et₂O. La fase acuosa se acidificó después con HCl 5 N y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando el producto del título en forma de un aceite (9,2 g, 62%).

δ (CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 4,55 (c, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,85 (s a, 1H).

30

PREPARACIÓN 24

4-Tiofen-3-il-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-3,7-diona

Se suspendió el producto del título de la preparación 23 (9,2 g, 34,4 mmol) en etanol (90 ml) y se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (5,9 ml, 122,1 mmol).

238
238

Después de 48 h a temperatura ambiente con agitación, se filtró el sólido amarillo y se lavó concienzudamente con etanol y éter. Una vez secado, se obtuvieron 6,21 g del producto final deseado (77% de rendimiento).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7,40 (s a, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,6 (s a, 1H).

5

PREPARACIÓN 25

Ácido 5-amino-6-oxo-3-tiofen-3-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se suspendió el producto del título de la preparación 24 (6,2 g, 26,4 mmol) en etanol y se añadió hidrazina monohidratada (4,9 ml, 100,7 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 18 h y el sólido así formado se filtró y se lavó con Et₂O. Una vez secado, se obtuvieron 3,8 g del sólido final deseado (60% de rendimiento).

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 6,60 (s, 2H), 7,20-7,80 (s a, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (s, 1H).

15

PREPARACIÓN 26

5-Amino-1-etil-6-oxo-3-tiofen-3-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Se añadió carbonato de potasio (6,8 g, 63,6 mmol) a una solución del producto del título de la preparación 25 (3,8 g, 15,9 mmol) en dimetilformamida (45 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromoetano (4,8 ml, 63,9 mmol) en DMF (9 ml). Después de calentar a 70°C durante 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo repetidamente con Et₂O. Esta fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 4% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 3,8 g del compuesto final deseado en forma de un sólido (81 % de rendimiento).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,95 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 4,10 (c, 2H), 4,25 (c, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,30 (m, 1H).

Con formato: Francés
(Francia)

30

PREPARACIÓN 27

Ácido 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 5 (1,0 g, 3,8 mmol), ácido quinolin-5-borónico (1,33 g, 7,7 mmol), acetato cúprico anhídrido (1,05 g, 7,7 mmol), trietilamina (2,12 ml, 15,4 mmol) y tamices moleculares activados (2 g, 4 Å) en

239
239

diclorometano seco (40 ml) con exposición al aire a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió después ácido acético (0,88 ml, 15,4 mmol) y la reacción se filtró. Finalmente, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, diclorometano-acetato de etilo-metanol), proporcionando el producto del título (586 mg, 35% de rendimiento).

EMBR: m/z 387 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9 min.

δ (DMSO-d₆): 1,36 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,63 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 12,46 (s, 1H).

PREPARACIÓN 28

Ácido 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota NaOH 2 N (2,3 ml, 4,6 mmol) a una suspensión agitada del producto del título del ejemplo 15 (1,1 g, 3,02 mol) en etanol (50 ml), y la solución amarilla resultante se agitó a 60°C durante 4 h. Después, se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido así obtenido se suspendió en agua y se acidificó a pH 2 con HCl 2 N. El sólido así obtenido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó, proporcionando el producto del título (62%).

p.f. 255,1-256,7°C

δ (DMSO-d₆): 1,33 (t, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (s, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,29 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

PREPARACIÓN 29

Ácido 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del compuesto del título del ejemplo 25 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

EMBR: m/z 351 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8 min.

δ (DMSO-d₆): 1,34 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

PREPARACIÓN 30

2187
240

Ácido 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (86%) a partir del compuesto del título del ejemplo 30 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

5 p.f. 269,5-270,4°C.

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

PREPARACIÓN 31

10

Ácido 1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (57%) a partir del compuesto del título del ejemplo 34 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

15 EMBR: m/Z 351 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,0 min^{*}.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

20

PREPARACIÓN 32

Ácido 1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (80%) a partir del compuesto del título del ejemplo 36 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

25

EMBR: m/Z 355 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8 min.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

30

PREPARACIÓN 33

Ácido 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-4-

*Procedimiento cromatográfico B.

carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (90%) a partir del compuesto del título del ejemplo 38 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

EMBR: m/z 355 ($M+1$)⁺.

5 Tiempo de retención: 8 min.

δ (DMSO- d_6): 1,30 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 8,27 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,07 (s s, 1H).

PREPARACIÓN 34

10

Ácido 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota hidróxido de sodio 2 N (4,3 ml, 8,7 mmol) a una suspensión del producto del título del ejemplo 43 (1,6 g, 4,3 mmol) en metanol (16 ml). La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 80°C. Después, se acidificó a temperatura ambiente con HCl 2 N hasta pH= 5, precipitando un sólido blanco. Después de enfriar en un baño de hielo, se aislaron 0,77 g del compuesto final deseado mediante filtración (52% de rendimiento).

15

δ (CDCl₃): 1,33 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,96 (s, 1H).

20

PREPARACIÓN 35**Ácido 1-etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-3-tiofen-2-il-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido (93%) a partir del producto del título del ejemplo 49 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

25

δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

30

PREPARACIÓN 36**Ácido 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido (45%) a partir del producto del título del ejemplo 52 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

35

δ (DMSO- d_6): 1,40 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H).

5 PREPARACIÓN 37

Ácido 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (57%) a partir del producto del título del ejemplo 58 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

δ (DMSO- d_6): 1,40 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,30 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H).

PREPARACIÓN 38

15 **3-(4-Metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo**

Se añadió gota a gota una solución de 4-metilacetofenona (5 g, 37,3 mmol) en carbonato de dietilo (3 ml) a una solución enfriada con hielo de hidruro de sodio (3,13 g, 78,25 mmol) en carbonato de dietilo (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 85°C durante 2 horas, después se vertió en hielo-agua-ácido acético (50:50:1 vol.), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró, proporcionando un aceite que se destiló (120°C, 10 Pa) proporcionando un aceite incoloro (8,98 g, 91% de rendimiento).

25 δ (CDCl₃): 1,26 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,21 (c, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,84 (d, 2H).

PREPARACIÓN 39

4-(4-Metilbenzoi)-5-oxo-2,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

30 Se añadió gota a gota el compuesto del título de la preparación 38 (14,1 g, 68,6 mmol) en 70 ml de tetrahidrofurano a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (3,46 g, 144,1 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió lentamente una solución de cloro(hidroximino)acetato de etilo (11,4 g, 75,5 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y la mezcla final se agitó a 0°C durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se inactivó mediante

la adición de agua (1,23 ml, 68,3 mmol), la mezcla se concentró y el residuo así obtenido se suspendió en agua (200 ml), se acidificó con HCl 2 N a pH= 1 y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillento (19,8 g, 95% de rendimiento).

δ (DMSO- d_6): 1,18 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

EMBR (m/z): 276 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,62' min.

10

PREPARACIÓN 40

4-(4-Metilfenil)-1,6-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-3,7-diona

Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (12,17 g, 243 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 39 (19,6 g, 68,5 mmol) en etanol seco (171 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de enfriar con un baño de hielo, se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con etanol frío, proporcionando el compuesto del título (18,6 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro.

δ (DMSO- d_6): 2,35 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

20

EMBR (m/z): 244 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 5,82' min.

PREPARACIÓN 41

25

Ácido 5-amino-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (13,1 g, 263 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 40 (16,8 g, 68,5 mmol) en etanol seco (210 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió adicionalmente con un baño de hielo y se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con etanol frío y dietiléter, proporcionando el compuesto del título (10,1 g, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

δ (DMSO- d_6): 2,30 (s, 3H), 6,60 (s a, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

* Procedimiento cromatográfico B.

30

249
244

EMBR (m/z): 246 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,02 min.

PREPARACIÓN 42

5

5-Amino-1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-4-carboxilato de etilo

Se añadió bromuro de etilo (22,69 g, 208 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 41 (8,5 g, 34,7 mmol) y carbonato de potasio anhidro (28,7 g, 208 mmol) en dimetilformamida seca (116 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y el residuo así obtenido se diluyó con diclorometano (350 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró, proporcionando 13,4 g de un sólido que se recristalizó con EtOH, proporcionando el compuesto del título (6,96 g, 67% de rendimiento) en forma de cristales amarillos.

10

15 δ (DMSO-d6): 0,8 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,10 (c, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,38 (s a, 2H).

EMBR (m/z): 302 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,67 min.

20

PREPARACIÓN 43

Ácido 1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazín-4-carboxílico

Se añadió gota a gota NaOH 2 N (0,78 ml, 1,57 mol) a una suspensión agitada del producto del título del ejemplo 65 (350 mg, 0,92 mol) en etanol (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Después, se dejó enfriar y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en agua (20 ml) y la solución se ajustó a pH=2 con HCl 2 N. El sólido así obtenido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó, proporcionando el producto del título (48%).

25

30 δ (DMSO-d6): 1,32 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

EMBR (m/z): 351 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9 min.

28/5.
295

PREPARACIÓN 44

Ácido 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

- 5 Obtenido en forma de un sólido (82%) a partir del compuesto del título del ejemplo 66 siguiendo el procedimiento de la preparación 43.
- δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).
- EMBR (m/z): 401 (M+1)⁺.
- 10 Tiempo de retención: 11 min.

PREPARACIÓN 45

Ácido 1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

- 15 Obtenido en forma de un sólido (85%) a partir del compuesto del título del ejemplo 67 siguiendo el procedimiento de la preparación 43.
- δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).
- 20 EMBR (m/z): 365 (M+1)⁺.
- Tiempo de retención: 9 min.

PREPARACIÓN 46

25 Carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo

- Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (2,66 g, 18,60 mmol) a una solución de isopropanol (1,09 g, 18,27 mmol) y piridina (1,45 g, 18,35 mmol) en diclorometano (30 ml) a -78°C en argón. Después de la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó a esa temperatura durante una
- 30 noche. La reacción se diluyó con diclorometano adicional (20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3 g, 97% de rendimiento).

δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,84 (d, 3H), 4,95 (m, 1H), 6,43 (c, 1H).

35

Con formato: Español
(Español - alfabeto internacional)

24/6
29/6

PREPARACIÓN 47

Carbonato de 1-cloroetilo y ciclohexilo

Obtenido en forma de un aceite (96%) a partir de ciclohexanol y cloroformiato de

5 1-cloroetilo siguiendo el procedimiento de la preparación 46.

δ (CDCl₃): 1,23-2,0 (m, 10H), 1,84 (d, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,43 (c, 1H).

PREPARACIÓN 48

10 **Carbonato de 1-cloroetilo y etilo**

Obtenido en forma de un aceite (90%) a partir de etanol y cloroformiato de 1-cloroetilo siguiendo el procedimiento de la preparación 46.

δ (CDCl₃): 1,27 (t, 3H), 1,82 (d, 3H), 4,22 (c, 2H), 6,42 (c, 1H).

Con formato: Francés
(Francia)

15 PREPARACIÓN 49

Ácido 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (58%) a partir del compuesto del título del ejemplo

20 78 siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 28.

EMBR: m/z 393 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 50

25 **Ácido 1-etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-3-tiofen-3-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido (90%) a partir del producto del título del ejemplo 108 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

EMBR: m/z 343 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7 min.

30 PREPARACIÓN 51

Ácido 1-etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-3-tiofen-3-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (93%) a partir del producto del título del ejemplo 119 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

EMBR: m/Z 357 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7 min.

5

PREPARACIÓN 52

Ácido 1-etil-5-([1,7]nafiridin-5-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (45%) a partir del producto del título del ejemplo 117 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 34.

EMBR: m/Z 388 (M+1)⁺.

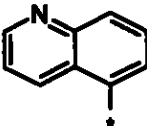
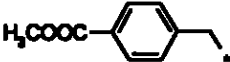
Tiempo de retención: 7,1 min.

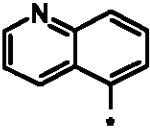
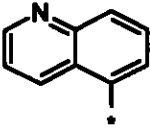
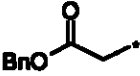
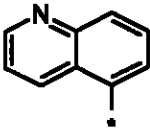
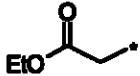
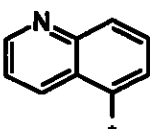
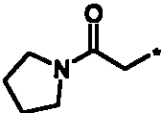
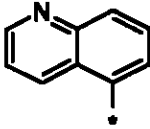
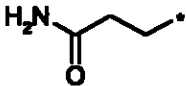
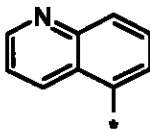
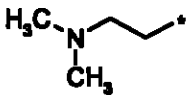
15 EJEMPLOS

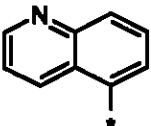
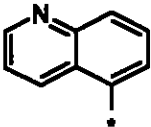
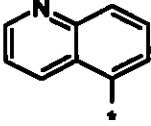
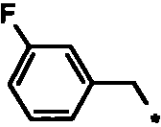
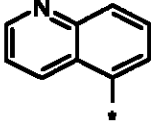
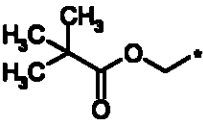
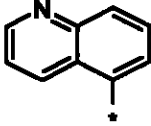
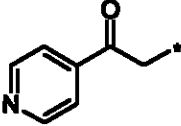
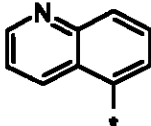
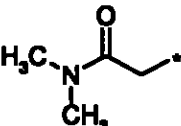
En las siguientes tablas se han utilizado algunos acrónimos con los siguientes significados:

Acrónimo	Significado
AcO	Acetilo
Et	Etilo
Bn	Bencilo
BoC	terc-butiloxycarbonil
Me	Metilo
Ph	Fenilo

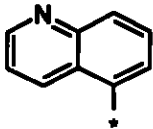
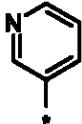
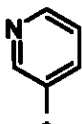
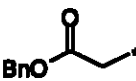
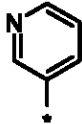
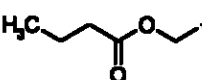
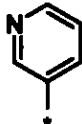
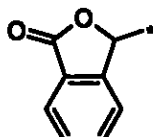
20

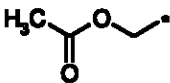
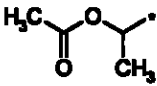
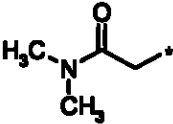
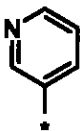
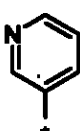
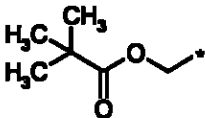
EJEMPLO	R1	R2	R3	R4
1	Et			Ph

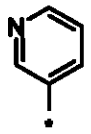
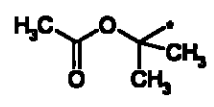
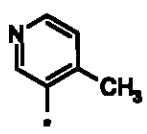
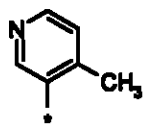
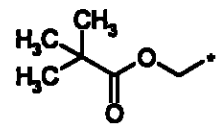
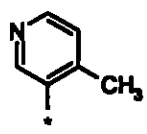
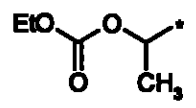
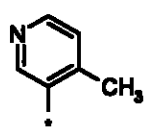
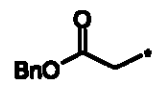
2	Et		Bn	Ph
3	Et			Ph
4	Et			Ph
5	Et			Ph
6	Et			Ph
7	Et			Ph

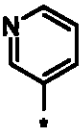
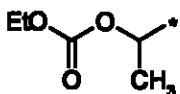
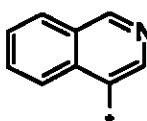
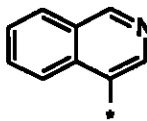
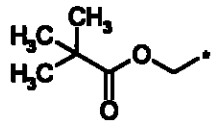
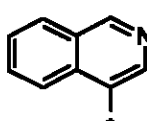
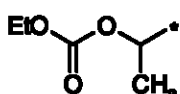
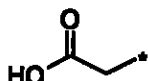
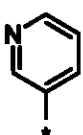
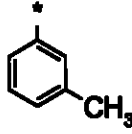
8	Et			Ph
9	Et			Ph
10	Et			Ph
11	Et			Ph
12	Et			Ph
13	Et			Ph

25°C

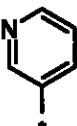
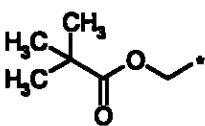
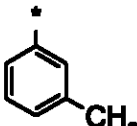
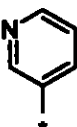
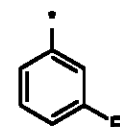
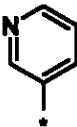
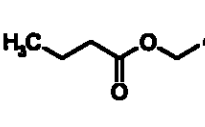
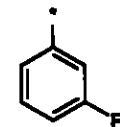
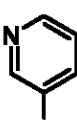
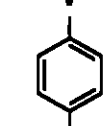
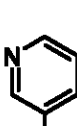
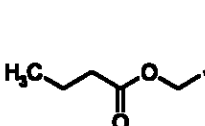
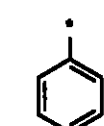
14	Et			Ph
15	Et		Et	Ph
16	Et			Ph
17	Et			Ph
18	Et			Ph

19	Et			Ph
20	Et			Ph
21	Et			Ph
22	Et		Bn	Ph
23	Et			Ph

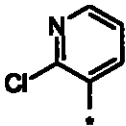
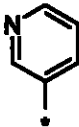
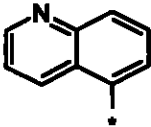
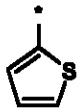
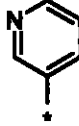
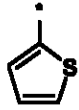
24	Et			Ph
25	Et		Et	Ph
26	Et			Ph
27	Et			Ph
28	Et			Ph

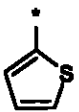
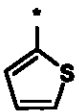
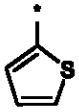
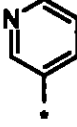
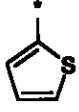
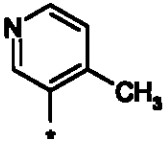
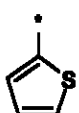
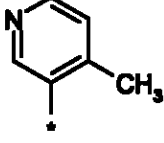
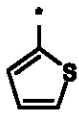
29	Et			Ph
30	Et		Et	Ph
31	Et			Ph
32	Et			Ph
33	Et			Ph
34	Et		Et	

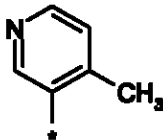
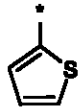
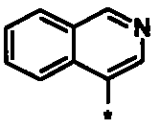
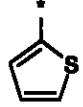
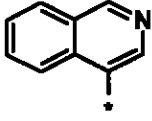
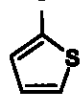
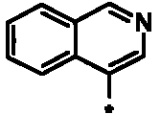
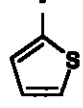
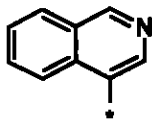
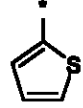
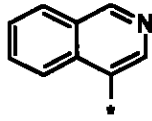
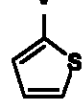
~~284~~
25A

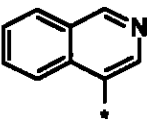
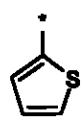
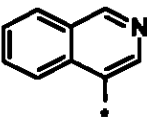
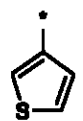
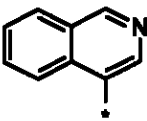
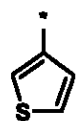
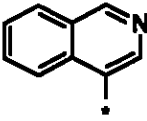
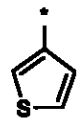
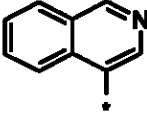
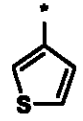
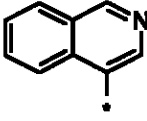
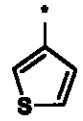
35	Et			
36	Et		Et	
37	Et			
38	Et		Et	
39	Et			

~~288~~
255

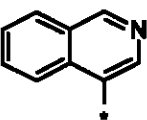
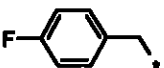
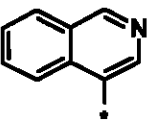
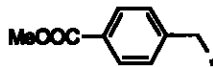
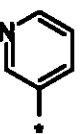
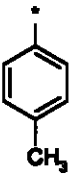
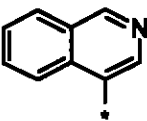
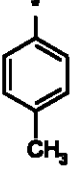
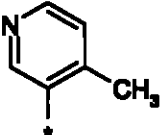
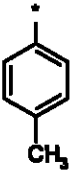
40	Et		Et	Ph
41	Et		Me	Ph
42	Et		Me	Ph
43	Et		Et	
44	Et		AcOCH ₂ CH ₂ •	

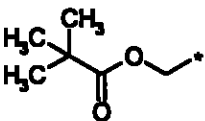
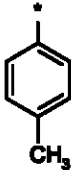
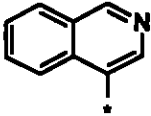
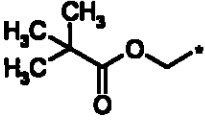
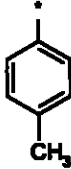
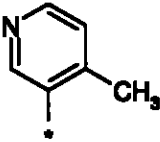
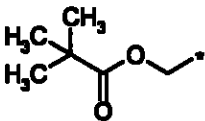
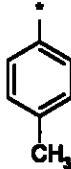
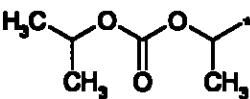
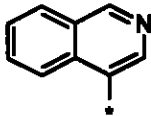
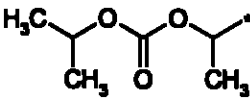
45	Et		$\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\cdot$	
46	Et		$\text{EtO-C(=O)CH}_2\cdot$	
47	Et		$\text{BnO-C(=O)CH}_2\cdot$	
48	Et		Bn	
49	Et		Et	
50	Et		$\text{AcOCH}_2\text{CH}_2\cdot$	

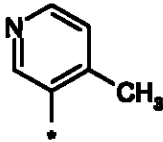
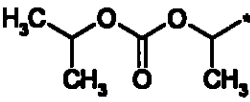
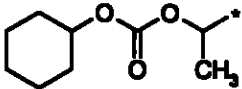
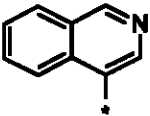
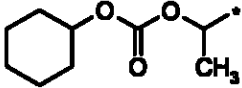
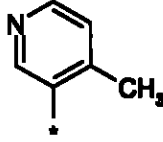
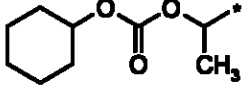
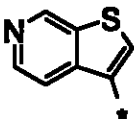
51	Et		$\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\cdot$	
52	Et		Et	
53	Et		$\text{AcOCH}_2\text{CH}_2\cdot$	
54	Et		$\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\cdot$	
55	Et		$\text{EtOC(=O)CH}_2\cdot$	
56	Et		$\text{BnOC(=O)CH}_2\cdot$	

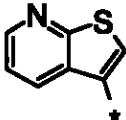
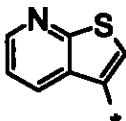
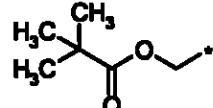
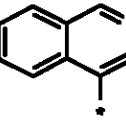
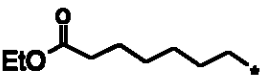
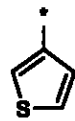
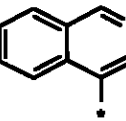
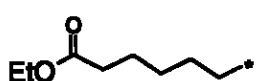
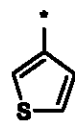
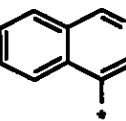
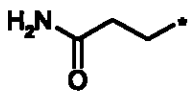
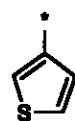
57	Et		Bn	
58	Et		Et	
59	Et		AcOCH ₂ CH ₂ •	
60	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ •	
61	Et		EtOC(=O)CH ₂ •	
62	Et		BnOC(=O)CH ₂ •	

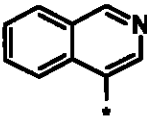
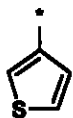
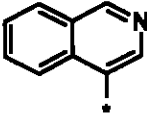
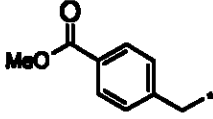
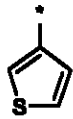
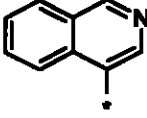
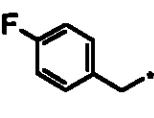
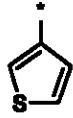
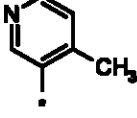
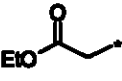
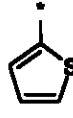
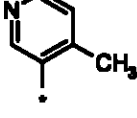
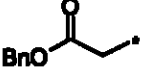
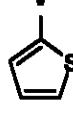
~~259~~
259

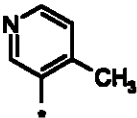
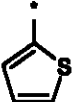
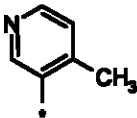
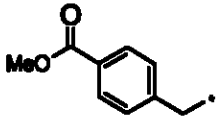
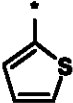
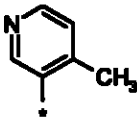
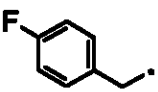
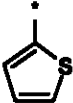
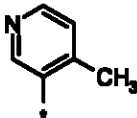
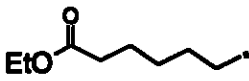
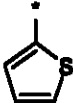
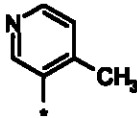
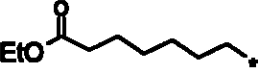
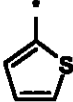
63	Et			
64	Et			
65	Et		Et	
66	Et		Et	
67	Et		Et	

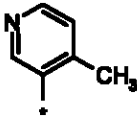
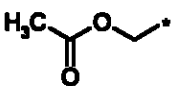
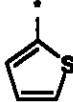
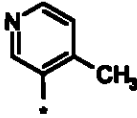
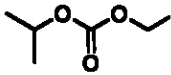
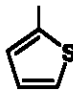
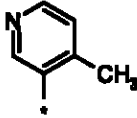
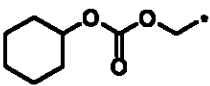
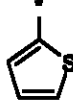
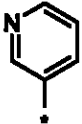
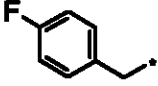
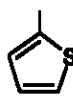
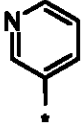
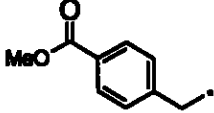
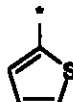
68	Et			
69	Et			
70	Et			
71	Et			Ph
72	Et			Ph

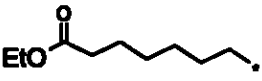
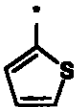
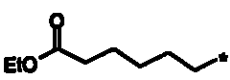
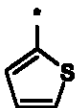
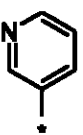
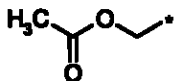
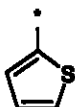
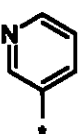
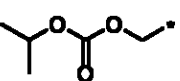
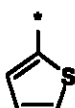
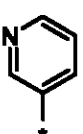
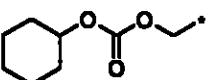
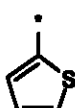
73	Et			Ph
74	Et			Ph
75	Et			Ph
76	Et			Ph
77	Et		Et	Ph

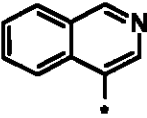
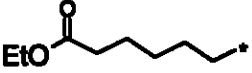
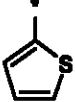
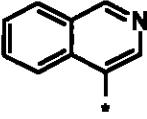
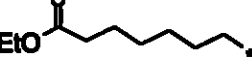
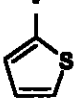
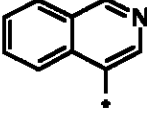
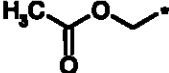
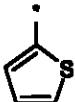
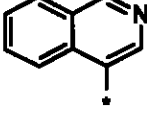
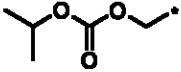
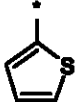
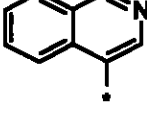
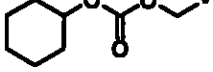
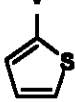
78	Et		Et	Ph
79	Et			Ph
80	Et			
81	Et			
82	Et			

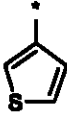
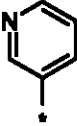
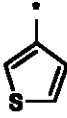
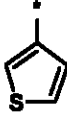
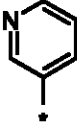
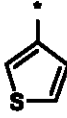
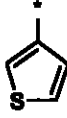
83	Et		Bn	
84	Et			
85	Et			
86	Et			
87	Et			

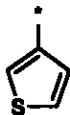
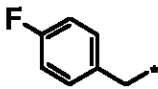
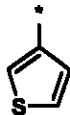
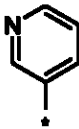
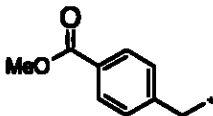
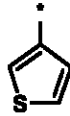
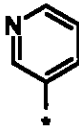
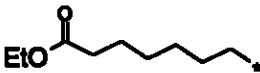
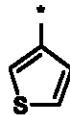
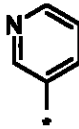
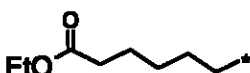
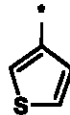
88	Et		Bn	
89	Et			
90	Et			
91	Et			
92	Et			

93	Et			
94	Et			
95	Et			
96	Et			
97	Et			

98	Et			
99	Et			
100	Et			
101	Et			
102	Et			

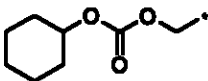
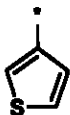
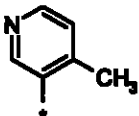
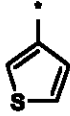
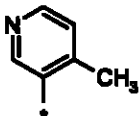
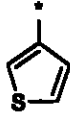
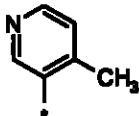
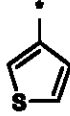
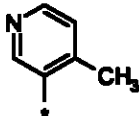
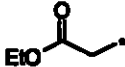
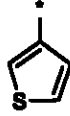
103	Et			
104	Et			
105	Et			
106	Et			
107	Et			

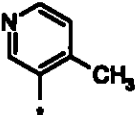
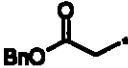
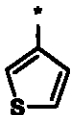
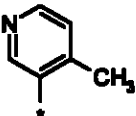
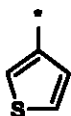
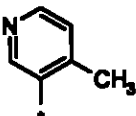
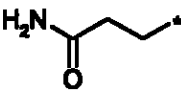
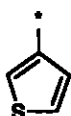
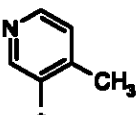
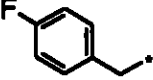
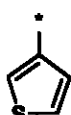
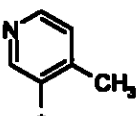
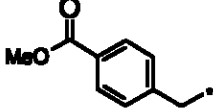
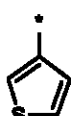
108	Et		Et	
109	Et		AcOCH ₂ CH ₂ •	
110	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ •	
111	Et		EtOC(=O)CH ₂ •	
112	Et		BnOC(=O)CH ₂ •	

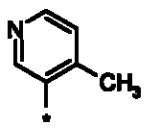
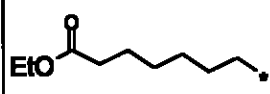
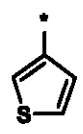
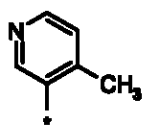
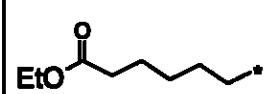
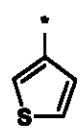
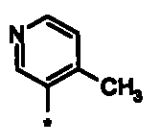
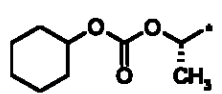
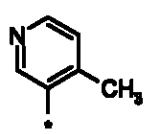
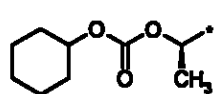
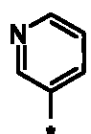
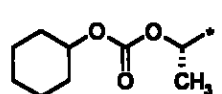
113	Et		Bn	
114	Et			
115	Et			
116	Et			
117	Et			

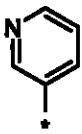
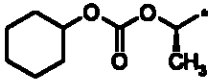
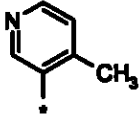
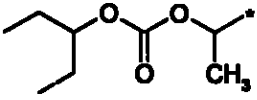
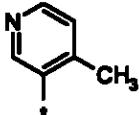
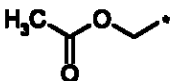
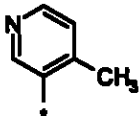
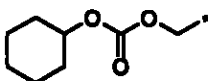
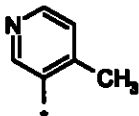
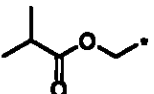
290

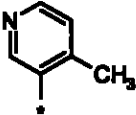
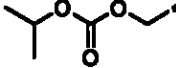
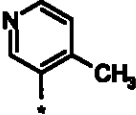
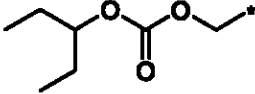
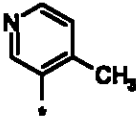
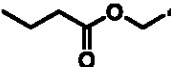
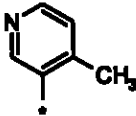
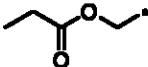
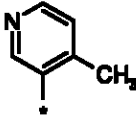
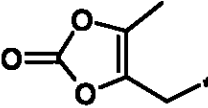
270

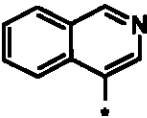
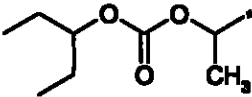
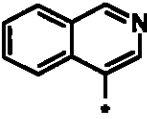
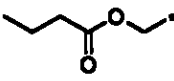
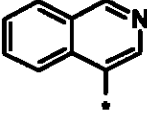
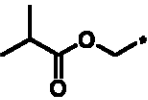
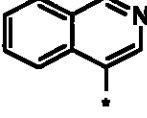
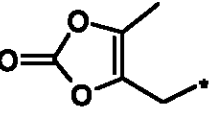
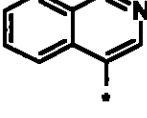
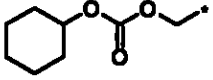
118	Et			
119	Et		Et	
120	Et			
121	Et			
122	Et			

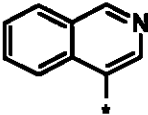
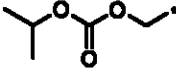
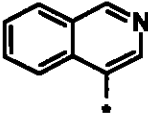
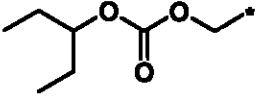
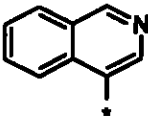
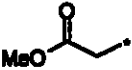
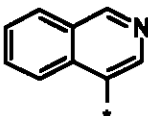
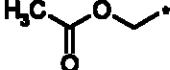
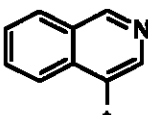
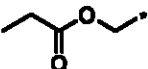
123	Et			
124	Et		Bn	
125	Et			
126	Et			
127	Et			

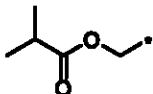
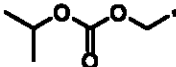
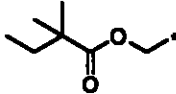
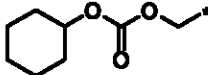
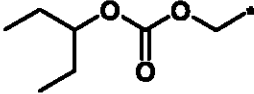
128	Et			
129	Et			
130	Et			Ph
131	Et			Ph
132	Et			Ph

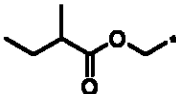
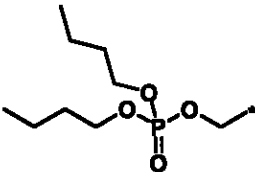
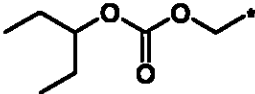
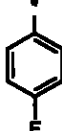
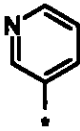
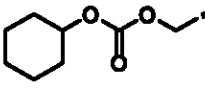
133	Et			Ph
134	Et			Ph
135	Et			Ph
136	Et			Ph
137	Et			Ph

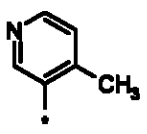
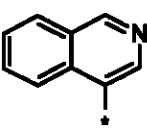
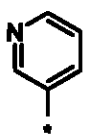
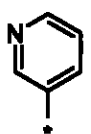
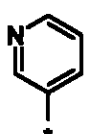
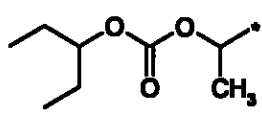
138	Et			Ph
139	Et			Ph
140	Et			Ph
141	Et			Ph
142	Et			Ph

143	Et			Ph
144	Et			Ph
145	Et			Ph
146	Et			Ph
147	Et			Ph

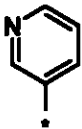
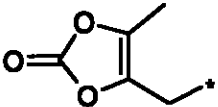
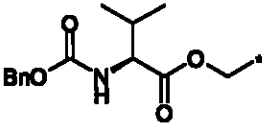
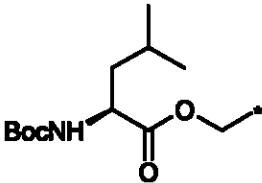
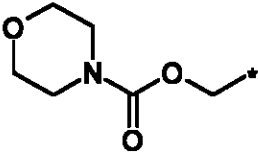
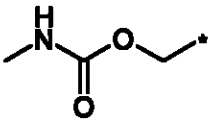
148	Et			Ph
149	Et			Ph
150	Et			Ph
151	Et			Ph
152	Et			Ph

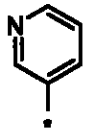
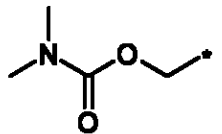
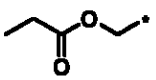
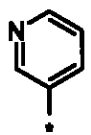
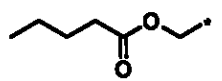
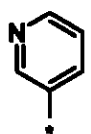
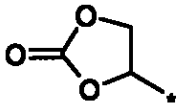
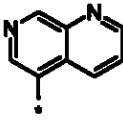
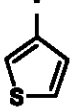
153	Et			Ph
154	Et			Ph
155	Et			Ph
156	Et			Ph
157	Et			Ph

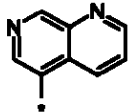
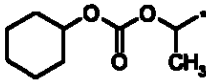
158	Et			Ph
159	Et			Ph
160	Et			
161	Et			
162	Et			Ph

163	Et			Ph
164	Et			Ph
165	Et			Ph
166	Et			Ph
167	Et			Ph

~~280~~
280

168	Et			Ph
169	Et			Ph
170	Et			Ph
171	Et			Ph
172	Et			Ph

173	Et			Ph
174	Et			Ph
175	Et			Ph
176	Et			Ph
177	Et		Et	

178	Et			Ph
-----	----	---	--	----

EJEMPLO 1

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo

Se añadió en porciones carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol) a una mezcla agitada del producto del título de la preparación 27 (90 mg, 0,23 mmol) en acetona seca (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota 4-bromometilbenzoato de metilo (47 mg, 0,2 mmol) y se agitó la mezcla final a 40°C durante 20 h. Se retiró después el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, hexano-acetato de etilo), proporcionando el producto del título (60 mg, 50% de rendimiento).

EMBR: m/Z 535 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

δ(CDCl₃): 1,49 (t, 3H), 3,90 (m, 4H), 4,36 (c, 2H), 6,55 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,37 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,94 (m, 1H).

EJEMPLO 2

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo

Obtenido en forma de un sólido (57%) a partir del producto del título de la preparación 27 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1.

EMBR: m/Z 477 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

δ(CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,36 (c, 2H), 6,52 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 7H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,98 (m, 1H).

EJEMPLO 3

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo

5 Obtenido en forma de un sólido (38%) a partir del producto del título de la preparación 27 y bromoacetato de bencilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1. Se utilizó DMF seca como disolvente.

EMBR: m/Z 535 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

10 δ(CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 3,27 (s, 2H), 4,36 (c, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,26 (m, 10H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,95 (m, 1H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

EJEMPLO 4

15 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

 Obtenido en forma de un sólido (56%) a partir del producto del título de la preparación 27 y bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1. Se utilizó DMF seca como disolvente.

20 EMBR: m/Z 473 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

 δ(CDCl₃): 1,12 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,98 (c, 2H), 4,36 (c, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

EJEMPLO 5

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo

30 Obtenido en forma de un sólido (66%) a partir del producto del título de la preparación 27 y cloroacetato de 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1. Se utilizó DMF seca como disolvente.

EMBR: m/Z 498 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

35 δ(CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,34 (c, . .

Con formato: Francés
(Francia)

Con formato: Francés
(Francia)

2H), 7,33 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,95 (m, 1H).

EJEMPLO 6

5

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo

Obtenido en forma de un sólido (29%) a partir del producto del título de la preparación 27 y clorhidrato de 3-cloropropionamida siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1. Se utilizó DMF seca como disolvente.

10

EMBR: m/Z 458 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 11 min.

¹H(CDCl₃): 1,50 (m, 5H), 3,25 (t, 2H), 4,36 (c, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,00 (m, 1H).

15

EJEMPLO 7

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

Se añadió en porciones carbonato de potasio (70 mg, 0,50 mmol) a una mezcla agitada del producto del título de la preparación 27 (80 mg, 0,23 mmol) en acetona seca (2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamina (36 mg, 0,25 mmol) y la mezcla final se agitó a 40°C durante 24 h. Después, se añadió yoduro de potasio (42 mg, 0,25 mmol) y la mezcla final se agitó a ta durante 3 días. Se retiró después el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 4% y salmuera. Finalmente, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, diclorometano-acetato de etilo-metanol), proporcionando el producto del título (30 mg, 29% de rendimiento).

20

25

EMBR: m/Z 458 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8 min.

30

EJEMPLO 8

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-

35

Obtenido en forma de un sólido (29%) a partir del producto del título de la preparación 27 y éster *terc*-butílico del ácido (2-bromoetil)carbámico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1.

Tiempo de retención. 16 min.

δ (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.48 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.36 (c, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

EJEMPLO 9

Obtenido en forma de un sólido (53%) a partir del producto del título de la preparación 27 acetato de 2-bromoestilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 1. Se utilizó DMF seca como disolvente.

Tiempo de retención: 14 min.

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 4.36 (c, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

EJEMPLOS 10-13

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-2-piridin-4-iletilo

Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 27 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla

35 1.

~~286~~
286

Tabla 1

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
10	495	17
11	51	17
12	506	14
13	472	12

EJEMPLO 14

5

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-aminoetilo

Se agitó una solución del producto del título del ejemplo 8 (20 mg, 0,037 mmol) en etanol saturado con HCl a ta durante 1 h. Se retiró después el disolvente a presión reducida proporcionando el producto del título (23 mg, 99% de rendimiento).

10

EMBR: m/Z 430 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8 min.

EJEMPLO 15

15

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (6,0 g, 20,9 mmol), 3-bromopiridina (2,41 ml, 25,1 mmol), yoduro cuproso anhidro (398 mg, 2,1 mmol), N,N'-dimetiletlendiamina (0,44 ml, 4,18 mmol) y carbonato de potasio (6,1 g, 43,9 mmol) en dioxano seco (20 ml) en atmósfera de argón a 130°C durante 48 h. Se dejó enfriar y se filtró. Se lavó concienzudamente el precipitado con diclorometano. Finalmente, se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, diclorometano-acetato de etilo), proporcionando el producto del título (1,22 g, 18% de rendimiento).

20

25

EMBR: m/Z 385 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

δ(CDCI₃): 0,75 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,43 (c, 2H), 4,31 (c, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (s, 5H), 7,47 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

~~287~~
287

EJEMPLO 16

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo

Se añadió en porciones carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) a una mezcla agitada del producto del título de la preparación 28 (80 mg, 0,24 mmol) en DMF seca (2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota bromoacetato de bencilo (42 μ l, 0,26 mmol) y la mezcla final se agitó a ta durante 3 h. Se

10 vertió en agua y se extrajo con éter etílico tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron. El disolvente se retiró después a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , diclorometano-acetato de etilo) proporcionando el producto del título (58 mg, 50% de rendimiento).

15 EMBR: m/Z 485 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,31 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (m, 7H), 7,44 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (m, 1H).

20

EJEMPLO 17

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo

Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (18 μ l, 0,107 mmol) a una mezcla agitada del producto del título de la preparación 28 (30 mg, 0,09 mmol) en DMF seca (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota butirato de clorometilo (10 μ l, 0,10 mmol) y la mezcla final se agitó a 50°C durante 4 h y después a ta durante 2 días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el

25 residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , hexano-acetato de etilo), proporcionando el producto del título (40 mg, 52% de rendimiento).

30

EMBR: m/Z 437 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 0,86 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 4,16 (c, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,35 (s, 1H).

35

EJEMPLO 18

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ilo

5 Obtenido en forma de un sólido (89%) a partir del producto del título de la preparación 28 y 3-bromoftalida siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 16.

EMBR: m/Z 469 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

δ(DMSO-d₆): 1,32 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38 (m, 6H),

10 7,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 19

15 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (74%) a partir del producto del título de la preparación 28 y acetato de bromometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

20 EMBR: m/Z 409 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

δ(CDCI₃): 1,45 (t, 3H), 1,92 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,49 (s, 2H).

EJEMPLO 20

25 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-(acetiloxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido (49%) a partir del producto del título de la preparación 28 y acetato de 1-cloroetilo (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 423 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

δ(DMSO-d₆): 0,81 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,87 (c, 1H), 7,32

35 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,33 (s, 1H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

289
289

EJEMPLOS 21-24

- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
5 (dimetilamino)-2-oxoetil
1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo
1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
dimetilpropanol)oxi]metilo
1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
10 (acetiloxi)-1-metiletilo

Los compuestos del título se sintetizaron a partir del compuesto del título de la
preparación 28 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del
ejemplo 17. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la
Tabla 2.

15

Tabla 2

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
21	421	6,8
22	427	9,2
23	451	17
24	437	15

EJEMPLO 25

20

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
etil

Obtenido en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto del título de la
preparación 4 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental del
ejemplo 15.

25

p.f. 166,0-167,2°C.

* Procedimiento cromatográfico B

δ (DMSO- d_6): 0,66 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,01 (c, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

EJEMPLO 26

5

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxil]metilo

Obtenido en forma de un sólido (73%) a partir del producto del título de la preparación 29 y pivalato de clorometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

10

EMBR: m/z 465 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

δ (DMSO- d_6): 1,012 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

15

EJEMPLO 27

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(etoxicarbonil)oxil]etilo

20

Obtenido en forma de un sólido (9%) a partir del producto del título de la preparación 29 y carbonato de 1-cloroetilo (preparación 48) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/z 467 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

25

EJEMPLO 28

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benziloxil)-2-oxoetil

30

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 6 (550 mg, 1,35 mmol), 4-metil-3-bromopiridina (0,18 ml, 1,62 mmol), yoduro cuproso anhidro (26 mg, 0,13 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (29 μ l, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (373 mg, 2,7 mmol) en dioxano seco (1,5 ml) en atmósfera de argón a 130°C durante 24 h. Se dejó enfriar y se filtró. El precipitado se lavó concienzudamente con diclorometano.

35

Finalmente, se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, diclorometano-acetato de etilo), proporcionando el producto del título (100 mg, 15% de rendimiento).

p.f.. 114,9-115,6°C.

5 δ(DMSO-d₆): 1,35 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,30 (m, 10H), 8,22 (m, 3H), 9,05 (m, 1H).

EJEMPLO 29

10 **1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(etoxicarbonil)ox]etilo**

Obtenido en forma de un sólido (47%) a partir del producto del título de la preparación 28 y carbonato de 1-cloroetiletilo (preparación 48) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 453 (M+1)⁺.

15 Tiempo de retención: 16 min.

δ(DMSO-d₆): 0,82 (d, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 4,08 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,82 (c, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 8,41 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

EJEMPLO 30

20 **1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido (34%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y 4-bromoisquinolina siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.

EMBR: m/Z 415 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,9^{*} min.

30 δ(CDC₃): 0,48 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,10 (c, 2H), 4,36 (c, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,78 (m, 3H), 8,16 (m, 4H).

Con formato: Francés (Francia)

EJEMPLO 31

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de

^{*} Procedimiento cromatográfico B

[(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (60%) a partir del producto del título de la preparación 30 y pivalato de clorometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

5 EMBR: m/Z 501 (M+1)⁺.
 Tiempo de retención: 19 min.
 δ(DMSO-d₆): 0,91 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,75 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

10

EJEMPLO 32

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-(acetiloxi)etilo

15 Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del producto del título de la preparación 30 y acetato de 1-cloroetilato (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

 EMBR: m/Z 473 (M+1)⁺.
 Tiempo de retención: 16 min.
20 δ(DMSO-d₆): 0,40 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 5,39 (c, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Con formato: Inglés (Reino Unido)

EJEMPLO 33

Ácido ([[1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi)acético

Se agitó una mezcla del compuesto del título del ejemplo 16 (57 mg, 0,1 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (6 mg) en THF (5 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 1 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título, que se purificó mediante HPLC/EM preparativa.

30 EMBR: m/Z 395 (M+1)⁺.
 Tiempo de retención: 11 min.

35

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

EJEMPLO 34

1-Etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

- 5 Obtenido en forma de un sólido (42%) a partir del compuesto del título de la preparación 10 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.
p.f.: 130,8-131,9°C.
δ(CDCl₃): 0,76 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 4,31 (c, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

10

EJEMPLO 35

1-Etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo

- 15 Obtenido en forma de un sólido (73%) a partir del producto del título de la preparación 31 y pivalato de cromometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.
EMBR: m/Z 465 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 17 min.
20 δ(CDCl₃): 1,01 (s, 9H), 1,43 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,44 (m, 2H).

EJEMPLO 36

1-Etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

- 25 Obtenido en forma de un sólido (32%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.
EMBR: m/Z 383 (M+1)⁺.
30 Tiempo de retención: 14 min.
δ(CDCl₃): 0,80 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,46 (c, 2H), 4,31 (c, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,45 (m, 2H).

EJEMPLO 37

35

1-Etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (36%) a partir del producto del título de la preparación 32 y butirato de clorometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 455 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

δ(CDC_l₃): 0,90 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 4,30 (c, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,49 (m, 2H).

EJEMPLO 38

1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del compuesto del título de la preparación 16a y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.

EMBR: m/Z 383 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

δ(CDC_l₃): 0,80 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,44 (c, 2H), 4,30 (c, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,47 (m, 2H).

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

EJEMPLO 39

1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (19%) a partir del compuesto del título de la preparación 33 y butirato de clorometilo siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 455 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

δ(CDC_l₃): 0,91 (t, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 4,30 (c, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,49 (m, 2H).

EJEMPLO 40

5-[(2-Cloropiridin-3-il)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (27%) a partir del producto del título de la preparación 4 y ácido 2-cloropiridin-3-borónico siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 27

EMBR: m/z 399 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

δ (CDCl₃): 0,89 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,55 (c, 2H), 4,32 (c, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,22 (m, 1H).

EJEMPLO 41

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (9%) a partir del producto del título de la preparación 16b y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.

p.f. 180,0-180,6°C.

δ (DMSO-d₆): 1,34 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 8,34 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).

EJEMPLO 42

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (56%) a partir del producto del título de la preparación 16b y ácido 5-quinolinborónico siguiendo el procedimiento experimental de la preparación 27.

EMBR: m/z 401 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

δ (CDCl₃): 1,61 (t, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,48 (c, 2H), 7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 9,11 (m, 1H).

EJEMPLO 43

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Se dispusieron en un reactor a presión el producto del título de la preparación 21 (1,0 g, 3,41 mmol), 3-bromopiridina (0,65 g, 4,09 mmol), yoduro de cobre (I) (65 mg, 0,34 mmol), carbonato de potasio (0,99 g, 7,2 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (60 mg, 0,68 mmol) y dioxano (6 ml). Esta mezcla se calentó a 120°C durante 48 h en atmósfera de argón. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 98:2 como eluyente). Se aislaron 0,56 g (44% de rendimiento) del producto final deseado en forma de un sólido blanquecino.

p.f.: 123,8-124,6°C

δ(DMSO-d₆): (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 3,3 (m, 3 H), 4,2 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 7,0 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,0 (m, 1 H), 7,4 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 8,4 (m, 1 H), 9,2 (s, 1 H).

EJEMPLO 44

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo

Se calentó a 50°C durante 4 h una mezcla del producto del título de la preparación 34 (0,1 g, 0,29 mmol), carbonato de potasio (0,12 g, 0,87 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (53 mg, 0,32 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Una vez a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar sucesivamente la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 4%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 80 mg (67% de rendimiento) del producto final deseado.

p.f. 137,9-139,5 °C

δ(DMSO-d₆): 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,0 (m, 3 H), 3,5 (m, 2 H) 3,9 (m, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,0 (m, 2 H), 7,4 (s, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 9,2 (s, 1 H).

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

EJEMPLO 45

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etilo

297
297

Obtenido en forma de un sólido (29%) a partir del producto del título de la preparación 34 y bromuro de 2-(*terc*-butoxycarbonilamino)etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 44.

p.f.: 151,4-153,6°C.

δ (DMSO- d_6): 1,3 (m, 12 H), 2,9 (m, 2 H), 3,3 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,4 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,4 (m, 2 H), 9,2 (s, 1 H).

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

EJEMPLO 46

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

Obtenido en forma de un sólido (68%) a partir del producto del título de la preparación 34 y bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 44.

p.f.: 125,8-127,0°C

δ (DMSO- d_6): 1,1 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 3,8 (s, 2 H), 4,1 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 7,0 (m, 1 H), 7,2 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,5 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,6 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,4 (m, 2 H), 9,3 (s, 1 H).

EJEMPLO 47

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo

Obtenido en forma de un sólido (77%) a partir del producto del título de la preparación 34 y bromoacetato de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 44.

p.f.: 110,9-111,4°C

δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,9 (s, 2 H), 4,2 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 7,2 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,3 (m, 6 H), 7,5 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,6 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 8,4 (s, 2 H), 9,3 (s, 1 H).

EJEMPLO 48

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de

298
298

bencilo

Obtenido en forma de un sólido (42%) a partir del producto del título de la preparación 34 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 44.

5 p.f.: 143,1-144,9°C

δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 4,3 (s, 2 H), 6,9 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (m, 4 H), 7,6 (m, 2 H), 8,4 (dd, J=10,6, 2,7 Hz, 2 H), 9,2 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 49

1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-3-tiofen-2-il-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (41%) a partir del producto del título de la preparación 21 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 43.

p.f.: 159,5-160,2°C

δ (DMSO- d_6): 0,87 (t, 3H), 1,35 (t, 3 H), 2,21 (s, 3H), 3,21 (c, 2H), 4,17 (c, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 8,24 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,90 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 50

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo

Se calentó a 50°C durante 4 h una mezcla del producto del título de la preparación 35 (0,15 g, 0,42 mmol), carbonato de potasio (0,17g, 12,63 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (77,2 mg, 0,46 mmol) en dimetilformamida (4 ml). Una vez a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 como eluyente). Se aislaron 0,13 g (68%) del producto final deseado.

p.f.: 161,0-161,6°C

δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 2,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 3 H), 3,9 (m, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,6 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,3 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 9,0 (s, 1 H).

35

EJEMPLO 51

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etilo

Obtenido en forma de un sólido (62%) a partir del producto del título de la preparación 35 y bromuro de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 50.

p.f.: 181,8-182,4°C.
δ(DMSO-d₆): 1,3 (m, 12 H), 2,2 (s, 3 H), 2,9 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,1 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,6 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,9 (s, 1 H).

Con formato: Español (España - alfab. Internacional)
Con formato: Español (España - alfab. Internacional)

EJEMPLO 52

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (32%) a partir del producto del título de la preparación 21 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 43.

p.f. 176,3-177,0°C
δ(DMSO-d₆): (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,4 (m, 3 H), 2,8 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 6,9 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,0 (m, 1 H), 7,6 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 7,7 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,8 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,3 (d, J=14,5 Hz, 2 H).

EJEMPLO 53

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo

Se calentó a 50°C durante 4 h una mezcla del producto del título de la preparación 36 (0,15 g, 0,38 mmol), carbonato de potasio (0,15 g, 1,08 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (66,8 mg, 0,40 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Una vez a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 como eluyente). Se aislaron 0,13 g (72%

de rendimiento) del producto final deseado..

p.f.: 155,2-156,7°C

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

5 δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 3,0 (s, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 4,2 (c, J=6,6 Hz, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,6 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,9 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 54

10 **1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo**

Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del producto del título de la preparación 36 y bromuro de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 53.

15 p.f.: 146,1-147,5°C

δ (DMSO- d_6): 1,3 (s, 9 H), 1,4 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,8 (s, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 6,6 (s, 1 H), 6,9 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 7,6 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,8 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 55

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

25 Obtenido en forma de un sólido (78%) a partir del producto del título de la preparación 36 y bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 53.

p.f. 141,6-142,3°C

30 δ (DMSO- d_6): 1,1 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,4 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 3,2 (s, 2 H), 3,9 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 7,1 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,5 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,7 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,8 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 56

35

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxil)-2-oxoetilo

Obtenido en forma de un sólido (57%) a partir del producto del título de la preparación 36 y bromoacetato de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 53.

p.f.: 148,2-149,6°C

δ (DMSO- d_6): 1,4 (m, 3 H), 3,3 (s, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 7,1 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,4 (m, 3 H), 7,5 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 7,7 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 7,8 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 57

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo

Obtenido en forma de un sólido (44%) a partir del producto de la preparación 36 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 53.

p.f.: 195,7-196,7°C

δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,8 (s, 2 H), 4,2 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 6,7 (m, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 7,2 (m, 4 H), 7,5 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 8,0 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 9,3 (d, J=13,7 Hz, 2 H).

EJEMPLO 58

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (39%) a partir del producto del título de la preparación 26 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 50.

p.f.: 140,2-141,8°C

δ (DMSO- d_6): 0,4 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,4 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,8 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,0 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,4 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,5 (dd, J=5,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,8 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 2 H).

EJEMPLO 59

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo

5 Se calentó a 50°C durante 4 h una mezcla del producto del título de la preparación 37 (0,15 g, 0,38 mmol), carbonato de potasio (0,15 g, 1,08 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (66,8 mg, 0,40 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Una vez a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 98:2 como eluyente). Se aislaron 0,15 g del producto final deseado (63% de rendimiento).

p.f. 175,8-177,1°C

15 δ (DMSO-d₆): 1,4 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 2,9 (s, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,1 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,4 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,5 (dd, J=5,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,8 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

EJEMPLO 60

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo

20 Obtenido en forma de un sólido (65%) a partir del producto del título de la preparación 37 y bromuro de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 59.

p.f.: 122,2-123,8°C

25 δ (DMSO-d₆): 1,3 (m, 12 H), 2,4 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 2,7 (d, J=14,5 Hz, 2 H), 6,6 (s, 2 H), 7,0 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,4 (s, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

EJEMPLO 61

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

35 Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del producto del título de la preparación 37 y bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito

en el ejemplo 59.

p.f. 161,4-161,9 °C

5 δ (DMSO- d_6): 1,1 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,1 (s, 2 H), 3,9 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,2 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,2 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H), 8,0 (m, 1 H), 8,2 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 62

10 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxil)-2-oxoetil

Obtenido en forma de un sólido (49%) a partir del producto del título de la preparación 37 y bromoacetato de bencilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59.

p.f.: 150,0-150,7°C

15 δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,2 (s, 2 H), 4,2 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 7,2 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 2 H), 7,2 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,7 (m, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 8,0 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 63

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo

25 Obtenido en forma de un sólido (30%) a partir del producto del título de la preparación 36 y bromuro de 4-fluorobencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 59.

p.f.: 196,8-197,4°C

30 δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,8 (s, 2 H), 4,2 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 6,8 (m, 3 H), 6,9 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,6 (dd, J=5,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 8,0 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 64

35 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo

Obtenido en forma de un sólido (91%) a partir del producto del título de la preparación 36 y benzoato de 4-bromometilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59.

p.f.: 177,0-177,4°C

5 δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 3,9 (s, 2 H), 4,2 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 6,8 (m, 5 H), 7,6 (dd, J=5,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,0 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

EJEMPLO 65

10

1-Etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Se calentó en un tubo sellado a 135°C durante una noche una mezcla agitada del compuesto del título de la preparación 42 (800 mg, 2,66 mmol), 3-bromopiridina (504 mg, 3,19 mmol), yoduro de cobre (II) anhidro (51 mg, 0,266 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (47 mg, 0,531 mmol) y carbonato de potasio (733 mg, 5,31 mmol) en dioxano anhidro (8 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (cartucho Blotage® CH₂Cl₂/EtOAc 50:50 a 0:100), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (440 mg, 44% de rendimiento).

20

EMBR (*m/z*): 379 (*M*+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

δ (DMSO- d_6): 0,72 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,24 (c, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

25

EJEMPLO 66

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (45%) a partir del compuesto del título de la preparación 42 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento del ejemplo 65.

δ (DMSO- d_6): 0,34 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,70 (c, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,13 (s, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

35

EMBR (*m/z*): 429 (*M*+1)⁺.

305

Tiempo de retención: 16 min.

EJEMPLO 67

5 **1-Etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,8-dihidro-piridazin-4-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido (53%) a partir del compuesto del título de la preparación 42 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 65.

8(DMSO-d6): 0,72 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (c, 2H), 4,18
10 (c, 2H), 7,17 (s, 4H), 7,28 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

EMBR (m/z): 393 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

EJEMPLO 68

15

1-Etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo

Se añadieron pivalato de cromometilo (63 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 43 (124 mg, 0,35 mmol) en DMF (2,5 ml), y la reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se
20 vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida, proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho Biotage® CH₂Cl₂/AcOEt 50:50 a 0:100),
25 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (73 mg, 45% de rendimiento).

EMBR (m/z): 465 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

8(DMSO-d6): 1,01 (s, 9H), 1,33 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,82 (s, 2H),
30 7,16 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

EJEMPLO 69

35 **1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,8-dihidropiridazin-4-**

carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (41%) a partir del compuesto del título de la preparación 44 siguiendo el procedimiento del ejemplo 68.

EMBR (m/z): 515 ($M+1$)⁺.

5 Tiempo de retención: 18 min.

δ (DMSO- d_6): 0,90 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,21 (c, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

10

EJEMPLO 70**1-Etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo**

Obtenido en forma de un sólido (32%) a partir del compuesto de la preparación 45 siguiendo el procedimiento del ejemplo 68.

15

EMAR (m/z): 479 ($M+1$)⁺.

Tiempo de retención: 18 min.

δ (DMSO- d_6): 1,00 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

20

EJEMPLO 71**1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo**

25

Se añadió carbonato de potasio (54 mg, 0,387 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 28 (100 mg, 0,288 mmol) y el compuesto del título de la preparación 46 (92 mg, 0,356 mmol) en 2 ml de DMF, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 300 mg de un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 1:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Se cristalizó en diisopropiléter (10 ml), proporcionando un sólido blanco (45 mg, 57% de rendimiento).

30

35

EMBR (m/z): 487 ($M+1$)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 0,84 (d, 3H), 1,19 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,80 (c, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 72**

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)ox]etilo

10 Obtenido en forma de sólido (50%) a partir del compuesto del título de la preparación 30 y el compuesto del título de la preparación 46 siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

EMBR (m/z): 517 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 18 min.

15 δ (DMSO- d_6): 1,01 (d, 3H), 1,12 (t, 6H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,30 (c, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

EJEMPLO 73

20 **1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxycarbonil)ox]etilo**

Obtenido en forma de un sólido (73%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y el compuesto del título de la preparación 46 siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

25 EMBR (m/z): 481 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 0,87 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,60 (c, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 74**

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[ciclohexilox]carbonil]ox]etilo

35 Obtenido en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del título de la

preparación 28 y el compuesto del título de la preparación 47 siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

EMBR (m/z): 507 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 18 min.

5 δ(DMSO-d6): 0,85 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (c, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

EJEMPLO 75

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

10 **1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo]**

15 Obtenido en forma de un sólido (54%) a partir del compuesto del título de la preparación 30 y el compuesto del título de la preparación 47 siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

EMBR (m/z): 557 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 19 min.

20 δ(DMSO-d6): 0,41 (d, 3H), 1,20-1,45 (m, 6H), 1,37 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 4,21 (c, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,29 (c, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H).

EJEMPLO 76

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

25 **1-Etil-5-[[[4-metilpiridin-3-il]amino]-6-oxo-3-fenil-1,8-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo]**

Obtenido en forma de un sólido (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y el compuesto del título de la preparación 47 siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

EMBR (m/z): 521 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 19 min.

30 δ(DMSO-d6): 0,89 (d, 3H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,43 (m, 1H), 5,57 (c, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

EJEMPLO 77

35

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-c]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (10%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y 3-bromotieno[2,3-c]piridina (S. Gronowitz, E. Sandberg. Arkiv för Kemi Band 32 nr21, 1970) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.

EMBR (m/z): 421 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

δ (CDCl₃): 0,50 (t, 3H), 1,47 (t, 3H), 3,15 (c, 2H), 4,34 (c, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

EJEMPLO 78

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y 3-bromotieno[2,3-b]piridina (Klemm L.H., Merrill R. E., Lee F.H.W., Klopfenstein, C.E. Journal of Heterocyclic Chemistry 1974, 11(2), 205-209) siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 15.

EMBR: m/Z 421 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,2 min^{*}.

δ (CDCl₃): 0,57 (t, 3H), 1,52 (t, 3H), 3,25 (c, 2H), 4,39 (c, 3H), 7,39 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,68 (s, 1H).

EJEMPLO 79

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanol)oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (10%) a partir del compuesto del título de la preparación 49 siguiendo el procedimiento del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 507 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 18 min.

δ (CDCl₃): 1,09 (s, 9H), 2,05 (t, 3H), 4,39 (c, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,97

^{*} Procedimiento cromatográfico B.

(s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

EJEMPLOS 80-85

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

- 5
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo
- 10
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo
- 15
- 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo

Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 37 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 59. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la

20 Tabla 2.

Tabla 2

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
80	549	18
81	534	17
82	484	11
83	483	17
84	541	17
85	501	14

EJEMPLOS 86-85

29
311

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo

5 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo

10 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo

15 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metilo

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo

20 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo

Los compuestos del título se sintetizaron a partir del compuesto del título de la preparación 35 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 50. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la

25 Tabla 3.

Tabla 3

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
86	443	15
87	505	17
88	447	17
89	505	17
90	465	17

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
91	499	17
92	513	17
93	429	14
94	473	16
95	513	18

EJEMPLOS 96-102

- 5 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)bencilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-
- 10 etoxi-7-oxoheptilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- (acetiloxi)metilo
- 15 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- [[isopropoxycarbonil]oxi]metilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- [[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]metilo

20 Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 50 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 50. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 4.

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
96	451	17
97	491	16
98	499	17
99	485	16
100	415	13
101	459	15
102	499	18

EJEMPLOS 103-107

- 5 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 6-etoxi-6-oxohexilo
1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 7-etoxi-7-oxoheptilo
1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
- 10 de (acetiloxi)metilo
1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo
1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [[[ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo

15

Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 36 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 53. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 5.

20

Tabla 5

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
103	535	17

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
104	549	18
105	485	14
106	509	18
107	549	18

EJEMPLO 108

5 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (39%) a partir del producto sólido de la preparación 26 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 43.

10 | P.f.: 147,5-148,2°C
EMBR: m/z 471 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 13 min.

Con formatos: Español
(España - alfab. internacional)

EJEMPLOS 109-118

- 15
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo
- 20 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(bencilozi)-2-oxoetilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 25 bencilo
- 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)benzilo

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo

5 1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[ciclohexiloxil)carbonil]oxil]metilo

10 Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 50 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 50. Los datos de IEP/EM y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 6.

15

Tabla 6

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H)⁺	Tiempo de retención (min)
109	429	13
110	486	15
111	429	14
112	491	16
113	433	16
114	451	16
115	491	16
116	499	17
117	485	16
118	499	17

EJEMPLO 119

20 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (26%) a partir del producto del título de la preparación 26 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 43.

P.f.: 182,6-183,4°C

EMBR: m/z 385 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

EJEMPLOS 120-129

- 10
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-
- 15
- carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo
- 20
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-
- 25
- carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo
- 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo

30

Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 51 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 50. Los datos de IEP/EM y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 7.

35

Tabla 7

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
120	443	13
121	500	15
122	443	14
123	505	17
124	447	16
125	428	10
126	465	16
127	505	16
128	513	17
129	499	16

5

EJEMPLOS 130-131

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil, enantiómero 1
1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etil, enantiómero 2

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Se inyectó (32 x 1 ml) una solución del producto del título del ejemplo 76 (1,28 g) en metanol (32 ml) a una columna HPLC Chiralpak AD-H semipreparativa (250x20 mm, 5 µm), eluyendo con acetonitrilo (que contenía un 0,1% de ácido fórmico)/agua, 9:1 a 17 ml/min con detección UV a 300 nm. Se separaron los enantiómeros, teniendo el enantiómero de elución más rápida un tiempo de retención de 4,8 min (enantiómero 1, ejemplo 130) y teniendo el enantiómero de elución más lenta un tiempo de retención de 6,6 min (enantiómero 2, ejemplo 131). Se concentraron los eluyentes, proporcionando los enantiómeros en forma de sólidos blancos: enantiómero 1 (335 mg), enantiómero 2 (304 mg).

Ejemplo 130, enantiómero 1

EMBR: m/z 521 (M+1)⁺.

Tiempo de retención¹: 4,0 min.

ee: 100%

Ejemplo 131, enantiómero 2

5 EMBR: m/z 521 (M+1)⁺.

Tiempo de retención¹: 5,4 min.

ee: 99,5%

EJEMPLOS 132-133

10

**(-)-1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo**

**(+)-1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo**

15

Se inyectó (20 x 1 ml) una solución del producto del título del ejemplo 74 (2,00 g) en metanol (20 ml) en una columna HPLC Chiralpak AD-H semipreparativa (250x20 mm, 5 µm), eluyendo con acetonitrilo (que contenía un 0,1% de ácido fórmico)/agua, 9:1 a 17 ml/min con detección UV a 300 nm. Se separaron los enantiómeros, teniendo el enantiómero de elución más rápida un tiempo de retención de 5,5 min (enantiómero 1, ejemplo 132) y teniendo el enantiómero de elución más lenta un tiempo de retención de 8,0 min (enantiómero 2, ejemplo 133). Se concentraron los eluyentes, proporcionando los enantiómeros en forma de sólidos blancos: enantiómero 1 (808 mg), enantiómero 2 (767 mg).

20

25 **Ejemplo 132, enantiómero 1**

EMBR: m/z 507 (M+1)⁺.

Tiempo de retención²: 9,7 min.

ee: 98,1%

[α]_D = -52,6 (c 1,0, AcCN)

30

¹ Análisis cromatográfico utilizando una columna analítica de HPLC Chiralpak AD-H (250x4,6mm) eluyendo con acetonitrilo (que contenía un 0,1% de AcOH)/agua, 9:1 a 1 ml/min

¹ Análisis cromatográfico utilizando una columna analítica de HPLC Chiralpak AD-H (250x4,6mm) eluyendo con acetonitrilo (que contenía un 0,1% de AcOH)/agua, 9:1 a 1 ml/min.

² Análisis cromatográfico utilizando una columna analítica de HPLC Chiralpak AD-H (250x4,6mm) eluyendo con hexano/etanol 6:4 a 1 ml/min.

Ejemplo 133, enantiómero 2

EMBR: m/Z 507 (M+1)⁺.
Tiempo de retención²: 15,1 min.
ee: 99,3%
[α]_D = +57,9 (c 1,0, AcCN)

5

EJEMPLO 134

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-Etilpropoxi)carbonil]oxi]etilo

10

Obtenido en forma de un sólido (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster 1-cloroetilico y 1-etilpropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.
P.f.: 95,8-96,1°C
δ(DMSO-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,81 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,53 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 5,52 (c, 1H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

15

EJEMPLO 135

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metilo

20

Obtenido en forma de un sólido (71%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster bromometílico del ácido acético siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.
EMBR: m/Z 423 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 14 min.

25

EJEMPLO 136

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[ciclohexil]oxi]carbonil]oxi]metilo

30

Obtenido en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster clorometílico y ciclohexílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

P.f.: 113,9-114,8°C

5 δ(DMSO-d6): 1,20-1,40 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

EJEMPLO 137

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

10 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (38%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster clorometílico del ácido isobutírico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

15 P.f.: 162,3-163,1°C

δ(DMSO-d6): 0,95 (d, 6H), 1,33 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (quint, 1H), 4,16 (c, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

EJEMPLO 138

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

20 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto de la preparación 29 y éster clorometílico e isopropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

25 P.f.: 145,6-147,0°C

δ(DMSO-d6): 1,21 (d, 6H), 1,33 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

EJEMPLO 139

30 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi}metilo

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Obtenido en forma de un sólido (9%) a partir del compuesto de título de la preparación 29 y éster clorometílico y 1-etilpropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

P.f.: 123,7-124,3°C

5 δ(DMSO-d₆): 0,81 (t, 6H), 1,33 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

EJEMPLO 140

Con formato: Español
(Español - alfab. Internacional)

10 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (10%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster clorometílico del ácido butírico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

P.f.: 117,1-117,9°C

EMBR: m/z 451 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

Con formato: Español
(Español - alfab. Internacional)

EJEMPLO 141

20 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (propioniloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (44%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y éster clorometílico del ácido propiónico siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

P.f.: 163,1-164,2°C

25 δ(DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,21 (c, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

EJEMPLO 142

Con formato: Español
(Español - alfab. Internacional)

30 1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-3-il)metilo

Obtenido en forma de un sólido (82%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y 4-clorometil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona siguiendo el procedimiento del ejemplo 71.

5 | P.f.: 197,3-198,1°C
EMBR: m/Z 463 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 14 min.

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

EJEMPLO 143

10 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato 1-(((1-etilpropoxi)carbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido (27%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster 1-cloroetilico y 1-etilpropilico del ácido carbónico, siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

15 P.f.: 126,8-127,3°C
δ(DMSO-d₆): 0,41 (d, 3H), 0,87 (t, 3H), 0,75 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,47 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,22 (c, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

20 EJEMPLO 144

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (38%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster clorometílico del ácido butírico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

25 EMBR: m/Z 487 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 17 min.
δ(CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 1,44 (m, 5H), 1,99 (t, 3H), 4,38 (c, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,71 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

30

EJEMPLO 145

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

35 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (36%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster clorometílico del ácido isobutírico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en polímero como base en lugar de diisopropiletilamina.

5 EMBR: m/z 487 (M+1)⁺.
 Tiempo de retención: 17 min.
 δ(CDCI₃): 0,97 (d, 6H), 1,49 (t, 3H), 2,24 (m, 1H), 4,36 (c, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,73 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

10 |

EJEMPLO 146

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

15 Obtenido en forma de un sólido (59%) a partir del producto del título de la preparación 30 y 4-clorometil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

 P.f.: 205,5-203,2°C
 δ(DMSO-d₆): 1,36 (t, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,71 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

20

EJEMPLO 147

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}metilo

25 Obtenido en forma de un sólido (59%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster clorometílico y ciclohexílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en polímero como base.

30 P.f.: 133,0-133,4°C
 δ(DMSO-d₆): 1,20-1,40 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

30

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

35 |

EJEMPLO 148

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 [(isopropoxycarbonil)ox]metilo

Obtenido en forma de un sólido (94%) a partir del producto del título de la
 preparación 30 y éster clorometílico e isopropílico del ácido carbónico siguiendo el
 procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en
 polímero como base.

P.f.: 132,0-133,0°C

δ(DMSO-d₆): 1,17 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 4,25 (m, 4H), 4,61 (m, 1H), 7,21-7,36 (m,
 5H), 7,74 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,46 (s,
 1H).

Con formato: Español
 (España - alfab. Internacional)

EJEMPLO 149

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 {[(1-etilpropoxi)carbonil]ox}metilo

Obtenido en forma de un sólido (22%) a partir del producto del título de la
 preparación 30 y éster clorometílico y 1-etilpropílico del ácido carbónico siguiendo el
 procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en
 polímero como base.

P.f.: 109,6-110,7°C

δ(DMSO-d₆): 0,77 (t, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,48 (m, 4H), 4,22 (m, 4H), 4,35 (m, 1H),
 7,21-7,33 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,22
 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Con formato: Inglés (Reino
 Unido)

Con formato: Español
 (España - alfab. Internacional)

EJEMPLO 150

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
 metoxi-2-oxoetilo

Obtenido en forma de un sólido (10%) a partir del producto del título de la
 preparación 30 y éster metílico del ácido cloroacético siguiendo el procedimiento
 experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en polímero como
 base.

P.f.: 175,0-176,2°C

Con formato: Español
 (España - alfab. Internacional)

δ (DMSO- d_6): 1,40 (t, 3H), 3,05 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,74 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

5

EJEMPLO 151

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (13%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster bromometílico del ácido acético siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en polímero como base en lugar de carbonato de potasio.

P.f.: 133,5-134,4°C

δ (DMSO- d_6): 1,38 (t, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 4,25 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

20

EJEMPLO 152

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (propioniloxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (54%) a partir del producto del título de la preparación 30 y éster clorometílico del ácido propiónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17. Se utilizó diisopropiletilamina soportada en polímero como base.

P.f.: 122,7-123,4°C

δ (DMSO- d_6): 0,85 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,02 (c, 2H), 4,25 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

30

EJEMPLO 153

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutililoxi)metilo

Obtenido en forma de un sólido (8%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico del ácido isobutírico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 437 (M+1)*.

5 Tiempo de retención: 16 min

EJEMPLO 154

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
10 [[isopropoxycarbonil]oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (16%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico e isopropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 453 (M+1)*.

15 Tiempo de retención: 16 min

δ(DMSO-d6): 1,22 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,86 (s, 2H),
7,35 (m, 7H), 8,37 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

EJEMPLO 155

Con formato: Español
(España - alfab. Internacional)

20 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [2,2-
dimetilbutanol]oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (27%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico del ácido 2,2-dimetilbutírico siguiendo el
25 procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 493 (M+1)*.

Tiempo de retención: 17 min

δ(DMSO-d6): 0,87 (t, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,34 (m, 5H), 4,18 (m, 2H), 4,81 (s, 2H),
7,32 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)

30

EJEMPLO 156

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (9%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico y ciclohexílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 493 (M+1)*.

5 Tiempo de retención: 17 min

δ(DMSO-d6): 1,34 (m, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

EJEMPLO 157

10

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (((1-etilpropoxi)carbonil)oxi)metilo

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Obtenido en forma de un sólido (33%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico y 1-etilpropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

15

EMBR: m/Z 481 (M+1)*.

Tiempo de retención: 17 min

δ(DMSO-d6): 0,82 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 4,18 (c, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 8,37 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).

20

EJEMPLO 158

Con formato: Español (España - alfab. Internacional)

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2-metilbutanol)oxi]metilo

25

Obtenido en forma de un sólido (47%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico del ácido 2-metilbútrico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 451 (M+1)*.

Tiempo de retención: 17 min

30

EJEMPLO 159

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(dibutoxilfosforil)oxi]metilo

Obtenido en forma de un sólido (43%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster dibutílico y clorometílico del ácido fosfórico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

EMBR: m/Z 559 (M+1)*.

5 Tiempo de retención: 18 min

δ(DMSO-d6): 0,82 (t, 6H), 1,26 (m, 4H), 1,33 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,17 (c, 2H), 4,68 (d, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

EJEMPLO 160

10

1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[1-etilpropoxil)carbonil]oxil)metilo

Obtenido en forma de un sólido (44%) a partir del producto del título de la preparación 33 y éster clorometílico y 1-etilpropílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

15

EMBR: m/Z 499 (M+1)*.

Tiempo de retención: 18 min

δ(DMSO-d6): 0,82 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,54 (m, 4H), 4,18 (c, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

20

EJEMPLO 161

1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[ciclohexiloxil)carbonil]oxil)metilo

Obtenido en forma de un sólido (50%) a partir del producto del título de la preparación 28 y éster clorometílico y ciclohexílico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

25

EMBR: m/Z 511 (M+1)*.

Tiempo de retención: 18 min

δ(DMSO-d6): 1,34 (m, 7H), 1,48 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

30

EJEMPLO 162

35

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo

Se añadió éster clorometílico del ácido clorosulfúrico (247 μ l, 2,4 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 28 (672 mg, 2 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (68 mg, 0,2 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (672 mg, 8 mmol) en 15 ml de agua y 15 ml de diclorometano a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 5 h. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 650 mg de un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (520 mg, 68% de rendimiento).

EMBR (m/z): 385 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 9,44 (s, 1H).

EJEMPLO 163

1-Etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo

Obtenido en forma de un sólido (56%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 siguiendo el procedimiento del ejemplo 162.

EMBR (m/z): 399 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,28-7,38 (m, 6H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

EJEMPLO 164

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de clorometilo

Obtenido en forma de un sólido (64%) a partir del compuesto del título de la preparación 30 siguiendo el procedimiento del ejemplo 162.

EMBR (m/z): 435 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

δ (DMSO- d_6): 1,39 (t, 3H), 4,23 (c, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 5H), 7,74 (ddd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

EJEMPLO 165

5

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de yodometilo

Se agitó una solución del compuesto del título del ejemplo 162 (200 mg, 0,52 mmol) y yoduro de sodio (130 mg, 0,88 mmol) en 8 ml de acetona a temperatura ambiente durante 20 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió diclorometano. Se lavó la fase orgánica con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 100 mg de un producto amarillo (30%).

EMBR (m/z): 477 (M+1)⁺.

15

Tiempo de retención: 16 min.

EJEMPLO 166

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de fluorometilo

Se añadió en porciones fluoruro de plata (I) (98 mg, 0,78 mmol) a una solución del compuesto del título del ejemplo 14 (200 mg, 0,52 mmol) en 4 ml de acetona. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó la mezcla con 30 ml de acetato de etilo y se filtró a través de Zelite®. Se retiró el disolvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna de cromatografía preparativa Biotage® 25M C18, gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{AcCN}$ de 0% de AcCN a 100% de AcCN) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (18 mg, 11% de rendimiento).

EMBR (m/z): 369 (M+1)⁺.

30

Tiempo de retención: 13 min.

EJEMPLOS 167-176

1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etilo

35

- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo
- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de ((N-((benciloxi)carbonil)-L-valil)oxy)metilo
- 5 N-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-leucinato de (((1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il)carbonil)oxi)metilo
- Morfolin-4-carboxilato de (((1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il)carbonil)oxi)metilo
- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 10 {[(metilamino)carbonil]oxy}metilo
- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- {[(dimetilamino)carbonil]oxi}metilo
- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- (propioniloxi)metilo
- 15 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- (pentanoliloxi)metilo
- 1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo

20 Se sintetizaron los compuestos del título a partir del compuesto del título de la preparación 28 y el correspondiente bromuro o cloruro siguiendo el procedimiento del ejemplo 17. Los datos de IEP/EM y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
167	495	18
168	449	13
169	600	17
170	580	18
171	480	12
172	424	11
173	438	13
174	423	14

EJEMPLO	IEP/EM m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
175	451	16
176	422	12

EJEMPLO 177

1-Etil-5-[(1,7-naftiridin-5-ilamino)]-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido (48%) a partir del producto del título de la preparación 4 y 5-bromo-[1,7]naftiridina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 43.

EMBR: m/z 416 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,2 min.

Con formato: Español
(Español - alfab. internacional)

EJEMPLO 178

1-Etil-5-(1,7-naftiridin-5-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo

Obtenido en forma de un sólido (20%) a partir del producto del título de la preparación 52 y éster ciclohexílico y 1-cloroetilico del ácido carbónico siguiendo el procedimiento experimental del ejemplo 17.

P.f.: 111,8-113,7°C.

δ(DMSO-d6): 0,51 (d, 3H), 1,25-1,39 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,26 (1H), 9,49 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones químicas según la presente invención.

EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

* Procedimiento cromatográfico B.

Preparación de comprimidos

Formulación:

Compuesto de la presente invención 5,0 mg

	Lactosa	113,6 mg
5	Celulosa microcristalina	28,4 mg
	Anhidrido de silicio ligero	1,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

Utilizando un mezclador, se mezclan 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 utilizando un compactador de rodillo, proporcionando un material comprimido de tipo escama. El material comprimido de tipo escama se pulveriza utilizando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añade una porción de 4,5 g de anhidrido de silicio ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezcla. El producto mezclado se somete a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo así 3.000 comprimidos de 150 mg de peso cada uno.

20 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

Compuesto de la presente invención 5,0 mg

	Lactosa	95,2 mg
25	Almidón de maíz	40,8 mg
	Poli(vinilpirrolidona) K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Poli(etilenglicol) 6000	0,4 mg
30	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

Utilizando una máquina granuladora en 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. Separadamente, se disuelven 22,5 g de poli(vinilpirrolidona) en 127,5 g de agua

para preparar una solución aglutinante. Utilizando una máquina granuladora en lecho fluidizado, la solución aglutinante se pulveriza sobre la mezcla, proporcionando granulados. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina preparadora de comprimidos equipada con un sistema biconcavo de troquel/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniéndose así 3.000 comprimidos, cada uno de 150 mg de peso.

Separadamente, 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. Utilizando un dispositivo High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados anteriormente con la solución de recubrimiento, proporcionando comprimidos recubiertos con película de 154,5 mg de peso cada uno.

15 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

Preparación de cápsulas

Formulación:

Compuesto de la presente invención 5,0 mg

Lactosa monohidratada	200 mg
20 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 después se rellenan 5.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

30 Preparación de una crema

Formulación:

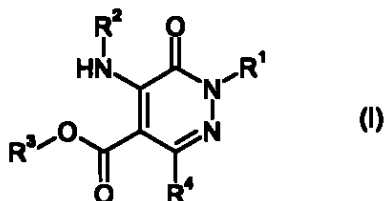
Compuesto de la presente invención	1 %
Alcohol cetílico	3 %
Alcohol estearílico	4 %
35 Monoestearato de glicerilo	4 %

	Monoestearato de sorbitán	0,8 %
	Monoestearato de sorbitán POE	0,8 %
	Vaselina líquida	5 %
	Metilparabén	0,18 %
5	Propilparabén	0,02 %
	Glicerina	15 %
	Agua purificada hasta	100 %

Se prepara una emulsión de aceite en agua con los ingredientes enumerados
10 anteriormente, utilizando procedimientos convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en la que

R^1 representa:

- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo alquilo, alquenilo o alquínilo que esté opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, alcoxi, arilo, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilocarbamilo;
- 10

R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

15

- átomos de halógeno;
 - grupos alquilo y alqueno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxil, alcoxi, arilo, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilocarbamilo
 - grupos fenilo, hidroxil, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, cloro, arilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, ailo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilocarbamilo, ureido, *N*-alquileido, *N,N*-dialquileido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, cloro, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 20
- 25

R^3 representa un grupo de fórmula:

30



en la que

n es un número entero de 0 a 6,

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

5 L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, grupos -CO-, -NR"-, -NR"-CO-, -O(CO)NR"-, -NR"(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- y -O(R"O)(PO)O- en los que R" se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

10 G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

- grupos alquilo y alquenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

15 • grupos hidroxí, alquilendioxí, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo, ureido, N-alquileido, N,N-dialquileido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxí o trifluorometoxí;

20 con la condición de que R3 no sea un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

25 • grupos alquilo y alquenilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxí, hidroxialquilo, alcoxi, aliloxí, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo; y

30 • grupos hidroxí, alquilendioxí, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo, ureido, N-alquileido, N,N-dialquileido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxí o trifluorometoxí;

y las sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo.

5

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, alquilo inferior, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquiltendioxí, alcoxicarbonilo, ariloxi, acilo, acloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o dialquilamino, acilamino, carbamilo o mono- o dialquilcarbamilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

10

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es un grupo heteroarilo que contiene N.

15

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo inferior.

20

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa:



25

en la que:

n es un número entero de 0 a 3,

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo,

30

-CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- y -(CO)O-; y

G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

35

- grupos alquilo y alquenilo que está opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

- grupos hidroxí, alquilendioxí, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, aclamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo, ureido, *N*-alquilureido, *N,N*-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, clano, difluorometoxi o trifluorometoxi.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^3 representa:

10



en la que

n es un número entero de 0 a 3,

15

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos metilo,

$L1$ es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, $-CO-$, $-O(CO)-$, $-O(CO)O-$ y $-(CO)O-$; y

G se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más átomos de halógeno.

20

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^3 representa:



25

en la que

n es 0 ó 1

R es un átomo de hidrógeno

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

30

$L1$ es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, $-O(CO)O-$ y $-(CO)O-$; y

G se selecciona de grupos alquilo y cicloalquilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con un átomo de halógeno.

35

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones

precedentes, en el que R⁴ representa un grupo fenilo, piridilo o tienilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

5 seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxí, hidroalquilo, alcoxi, alquiltio, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo; y

10 • grupos hidroxí, alquilandloxi, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nítro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilarbamilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, clano, difluorometoxi o trifluorometoxi.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes
15 en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno o grupos alquilo inferior.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R⁴ es un grupo
20 fenilo:

12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-
(metoxycarbonil)bencilo,

25 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(benciloxi)-2-oxoetilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
etoxi-2-oxoetilo,

30 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-
amino-3-oxopropilo,

35 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,

- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
[[terc-butoxicarbonil]amino]etilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(acetiloxi)etilo,
- 5 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-
fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 10 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
oxo-2-piridin-4-iletilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(dimetilamino)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
aminoetilo,
- 15 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 2-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(butiriloxi)metilo,
- 20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-oxo-
1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
(acetiloxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
25 (acetiloxi)etilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(dimetilamino)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
bencilo,
- 30 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)-1-metiletilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
35 de etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo,

5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(etoxicarbonil)oxi]etilo,

10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
(acetiloxi)etilo,

15 ácido ([1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
il]carbonil)oxi]acético,

1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,

20 1-etil-3-(3-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,

1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de (butiriloxi)metilo,

25 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,

1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de (butiriloxi)metilo,

30 5-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
metilo,

35 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
etilo,

- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[[terc-butoxicarbonil]amino]etilo,
- 5 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 10 bencilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazini-4-carboxilato de 2-[[terc-butoxicarbonil]amino]etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
- 20 de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[[terc-butoxicarbonil]amino]etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 25 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
- 30 de etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-[[terc-butoxicarbonil]amino]etilo,
- 35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato

de 2-etoxi-2-oxoetilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,

5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 4-fluorobencilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 4-(metoxycarbonil)bencilo,

1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de etilo,

10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de etilo,

1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-
carboxilato de etilo,

1-etil-3-(4-metilfenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
15 de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de [2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

1-etil-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-
carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

20 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
25 de 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]etilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,

30 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(feno[2,3-c]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de etilo,

35 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(feno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de etilo,

- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(tleno[2,3-b]piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- 5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
- 10 carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetil, o,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetil,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etil, o,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etil, o,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etil, o,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 20 (butiriloxi)metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi)metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,
- 25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutililoxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 30 (isobutililoxi)metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,

- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 [(isopropoxycarbonil)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-
 etoxi-7-oxoheptilo,
- 5 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-
 etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
 carboxilato de 4-fluorobencilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (5-
 10 metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
 carboxilato de etilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 clorometilo,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2,2-
 20 dimetilbutanol)oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(N-
 [(benciloxi)carbonil]-L-valil)oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
- 25 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 etilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo.
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 30 [(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
 carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
 carboxilato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etilo,

- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {[1-
etilpropoxi]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de (isobutiriloxi)metilo,
- 5 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(acetiloxi)etilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
[(terc-butoxicarbonil)amino]etilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
10 etoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
[(isopropoxycarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 15 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
20 {[1-etilpropoxi]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-
carboxilato de bencilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
bencilo,
- 25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [(isopropoxycarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
30 de 7-etoxi-7-oxoheptilo,
- N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de {[1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-
1,6-dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-
metoxi-2-oxoetilo,

348

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,

5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (butiriloxi)metilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,

10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]metilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,

L-leucinato de [(1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il)carbonil]oxi]metilo,

15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 3-amino-3-oxopropilo,

20 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(2-metilbutanol)oxi]metilo,

25 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,

30 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 7-etoxi-7-oxoheptilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-fluorobencilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,

- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 6-etoxi-6-oxohexilo,
- 1-etil-5-(1,7-naftiridin-5-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo,
- 5 1-etil-6-oxo-3-piridin-4-il-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de bencilo,
- morfolin-4-carboxilato de ([[1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-il]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 10 {{{[metilamino]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de {{{[dimetilamino]carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi]metilo
- 15 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(dibutoxidfosforil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
- 20 [(isopropoxicarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (acetiloxi]metilo,
- 25 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxicarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
- 30 de (acetiloxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxicarbonil]oxi]metilo,
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]metilo,

- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-fenil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 {[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}metilo,
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de 1-{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etilo - enantiómero 1
 5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de 1-{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etilo - enantiómero 2
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de clorometilo,
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 10 de (propioniloxi)metilo,
 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de {[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi}metilo,
 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
 de {[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}metilo,
 15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 clorometilo,
 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 (propioniloxi)metilo,
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 20 (propioniloxi)metilo,
 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 (pentanoloxi)metilo,
 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-oxo-
 1,3-dioxolan-4-ilo,
 25 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de
 fluorometilo,
 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
 {[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etilo - enantiómero 1
 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-
 30 {[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etilo - enantiómero 2
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en mezcla con un diluyente o vehículo
 35 farmacéuticamente aceptable.

281
351

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección patológica o trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que el medicamento es para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

16. Un procedimiento para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que la afección patológica o trastorno es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

18. Un producto de combinación que comprende:

- (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
- (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T, (d) fármacos antiinflamatorios, (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de receptores muscarínicos M3;

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y son por tanto útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D237/24 C07D401/12 C07D409/14 C07D401/14 C07D405/14
C07D495/04 C07D471/04 A61K31/50 A61K31/501 A61P11/06

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 A61K A61P

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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 03/097613 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA) 27 November 2003 (2003-11-27) cited in the application the whole document, particularly examples 119 and 269-274 abstract -----	1-16

☐ 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
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2005

Date of mailing of the international search report

16/11/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006712

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 17 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 compound/composition.
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

International Application No
PCT/EP2005/006712

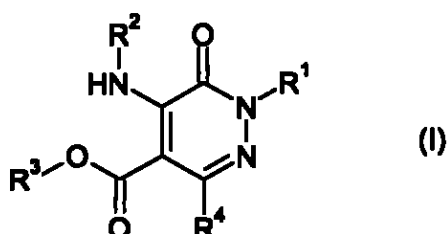
355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097613	A	27-11-2003	AU 2003236648 A1 02-12-2003
		BR 0310106 A	22-02-2005
		CA 2485896 A1	27-11-2003
		EP 1503992 A1	09-02-2005
		ES 2195785 A1	01-12-2003

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) P200401512 (32) 21/06/04 (33) ES		(51) Int Cl: C07D 237/24 (71) Solicitante(s) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. (72) Inventor(es) NURIA AGUILAR IZQUIERDO Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21/01/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21/06/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/006712		(87) Publicación Internacional Fecha: 29/12/2005 N° publicación: WO 2005/123693 A1	
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, alcoxi, arioxi, alquiltio, ariitio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilocarbamilo;

R² representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alqueno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxil, alcoxi, arioxi, alquiltio, ariitio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilocarbamilo

grupos fenilo, hidroxil, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, arioxi, alquiltio, ariitio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, acilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilocarbamilo, ureido, N'-alquiltureido, N',N'-dialquiltureido, alquilsulfamilo, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R³ representa un grupo de fórmula:



en la que

n es un número entero de 0 a 8,

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, grupos -CO-, -NR"-, -NR"-CO-, -O(CO)NR"-, -NR"-(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- y -O(R"O)(PO)O- en los que R" se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, ariialquilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alqueno, que están

357
357

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127740-00000-0000
Fec: 2008-12-20 17:25:42 Dep. 2020 MULTICHECKEADONES
FOL 11 PATENTE/ETI
EVR: 3/8 FASE NACIONAL
ACT 411 PRESENTACION FOLIO 351

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,106
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767475	11/12/2006	25,475,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			463,000.00
		TOTAL :	6 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 11194 841 011 8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

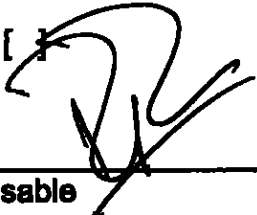
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

359

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	06 127740
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006712
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3333-862

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 No.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 _____
adpa10 - **26 ENE 2007**