

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127740- -00005-0000

Fecha: 2011-01-25 11:55:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06127740
Asunto : Solicitud de patente para NUEVOS DERIVADOS DE
PIRIDAZIN-3(2H)-ONA
Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Fecha solicitud : 20 de diciembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder conferida a mi favor por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **14143** notificado por fijación en lista del 29 de octubre de 2010.

2. Mediante oficio No. **14143** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 De la solicitud de Patente

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

- Existe falta de concisión y sustento debido a los términos presentes en el pliego reivindicatorio.
- No existe sustento para la materia reivindicada.

- La reivindicación 18 no es clara debido a los términos generales empleados en la misma. Igualmente, dicha reivindicación no se encuentra soportada ya que en la descripción no se mencionan composiciones.
- Las reivindicaciones 14 y 15 corresponden a un uso.
- Las reivindicaciones 16 y 17 corresponden a un método de tratamiento.

2.2 Análisis de Patentabilidad

2.2.1 Novedad

Afirma el Examinador con respecto a la reivindicación 1 y sus dependientes que “el compuesto de formula general I reclamado se encuentra dentro del alcance del compuesto de formula I divulgado por D1, tal como se indica en el cuadro comparativo; por lo que la materia solicitada (compuesto de formula I y composiciones farmacéuticas que lo contienen) no cumple el requisito de novedad”.

Adicionalmente, afirma el Examinador con respecto a la materia revelada en la reivindicación 18 que “dado que D1 ya divulga la combinación de un compuesto de formula I con otros fármacos conocidos, por ejemplo, con esteroides, agente inmunosupresores, bloqueadores de receptores de células T, antiácidos y/o fármacos antisecretorios; tal materia reclamada no cumple el requisito de novedad”.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito

presentar un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.

Inicialmente, deseamos aclarar que de acuerdo con el fin de diferenciar la presente invención del estado del arte, las limitaciones relacionadas con los radicales R¹, R² y R⁴ de las anteriores reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 9 y 10 se han incluido en la nueva reivindicación 1. La definición de R³ en la nueva reivindicación 1 se mantiene tal y como aparecía en la reivindicación 1 original.

Adicionalmente, siguiendo las observaciones hechas por el Examinador, las anteriores reivindicaciones 14, 15, 16 y 17 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. Así, las reivindicaciones restantes se han reenumerado en consecuencia.

De otro lado, con respecto a la objeción hecha por el Examinador en cuanto a la falta de claridad de los términos que le restaban claridad a las anteriores reivindicaciones 1 a 12, deseamos poner de presente que se han especificado los números de átomos de carbono de los sustituyentes. De esta manera, deseamos presentar la siguiente tabla, en donde se muestran detalles de las modificaciones así como la base para dichas modificaciones:

Grupo	Modificación	Base en la descripción
alquilo	definido como C ₁ -C ₈	página 5, líneas 19-22
alquilo inferior	definido como C ₁ -C ₄	página 5, líneas 19-22
alquenilo	definido como C ₂ -C ₈	página 5, líneas 30-34
alquinilo	definido como C ₂ -C ₈	página 6, líneas 6-8
alcoxi	definido como C ₁ -C ₁₀	página 7, líneas 14-17
alquiltio	definido como C ₁ -C ₁₀	página 7, líneas 29-32
monoalquilamino	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 8, líneas 9-13
dialquilamino	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 8, líneas 26-30
alcoxi carbonilo	grupo alcoxi definido como C ₁ -	página 8, líneas 9-13

Grupo	Modificación	Base en la descripción
	C ₁₀	
monoalquilcarbamoilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 10, líneas 18-22
dialquilcarbamoilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 11, líneas 1-5
alquilsulfínilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 12, líneas 5-8
alquilsulfonilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 12, líneas 21-24
monoalquilaminosulfonilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 12, líneas 32-34; página 13, líneas 1-2
dialquiloaminosulfonilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 13, líneas 16-20
alquilsulfamoilo	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 14, líneas 24-28
alquilsulfamido	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 15, líneas 6-10
N'-alquilureído	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 15, líneas 23-27
N',N''-dialquilureído	grupo alquilo definido como C ₁ -C ₁₀	página 16, líneas 6-10
acilo	definido como un radical C ₁ -C ₁₂ unido a un radical carbonilo	página 17, líneas 11-15
arilo	definido como C ₅ -C ₁₄	página 17, líneas 25-26
arilalquilo	grupo arilo definido como C ₅ -C ₁₄ ; grupo alquilo definido como C ₁ -C ₈	página 17, líneas 25-26; página 5, líneas 19-22
heteroarilo	definido como un sistema de	página 18, líneas 1-6

Grupo	Modificación	Base en la descripción
	anillos de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N	
heterociclilo	definido como un sistema de anillos carbocíclicos C ₃ -C ₁₀ en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S	página 19, líneas 21-27
cicloalquilo	definido como C ₃ -C ₇	página 18, líneas 29-30
cicloalquenilo	definido como C ₃ -C ₇	página 19, líneas 7-9
acilamino	grupo acilo definido como un radical C ₁ -C ₁₂ unido a un radical carbonilo	página 20, líneas 26-27; página 17, líneas 11-15
alquilenedioxi	grupo alquylene definido como C ₁ -C ₆	página 20, líneas 29-30; página 7, líneas 1-3
cicloalquiloxi	grupo cicloalquilo definido como C ₃ -C ₇	página 21, líneas 4-5; página 18, líneas 29-30

Con respecto a la objeción hecha por el Examinador, por cuanto considera que no existe sustento para la amplia materia solicitada, deseamos aclarar que consideramos que los datos presentes en la solicitud (valores de IC₅₀ indicados en la Tabla 1 de la página 46), y los Datos Experimentales Adjuntos (Anexo 1), proporcionan datos de IC₅₀ para los compuestos de las nuevas reivindicaciones para todos las posibilidades de los sustituyentes de los grupos R¹, R², R³ y R⁴. De esta manera, para facilitar la labor del Examinador, los Datos Experimentales Adjuntos contienen también los valores indicados en la Tabla 1 de la página 46.

En relación a la objeción hecha a la reivindicación 18 (nueva reivindicación 9), deseamos poner de presente que dicha reivindicación se encuentra soportada en la página 37 último párrafo y en la página 38 primer párrafo.

Adicionalmente, deseamos aclarar que dicha reivindicación se refiere a una combinación de productos que contiene un compuesto de la invención con (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores del receptor de los linfocitos T, (d) fármacos anti-inflamatorios, (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de los receptores muscarínicos M3.

Los esteroides, los agentes inmunosupresores, bloqueadores del receptor de los linfocitos T, los fármacos anti-inflamatorios, los agonistas β 2-adrenérgicos y los antagonistas de los receptores muscarínicos M3 son bien conocidos por ser eficaces en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica, la psoriasis o la enfermedad del intestino irritable.

Es un hallazgo de la presente invención que los inhibidores de la PDE4 específicos de la presente invención también son eficaces contra el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica, la psoriasis o la enfermedad del intestino irritable. En este contexto, sería evidente para cualquier químico-farmacéutico experto en la materia que la combinación de los inhibidores de la PDE4 de la presente invención con esteroides, los agentes inmunosupresores, bloqueadores del receptor de los linfocitos T, los fármacos anti-inflamatorios, los agonistas β 2-adrenérgicos y los antagonistas de los receptores muscarínicos M3 será igualmente activo en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica, la psoriasis o la enfermedad del intestino irritable.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual no amplía el alcance de la invención y cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de que en el nuevo pliego reivindicatorio no se incluyó materia inicialmente reivindicada, mi representada no

renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

El Examinador objeta la falta de novedad de la presente invención con base en el documento CO 2005 062909 (D1). A este respecto, el Examinador considera que los compuestos descritos en D1 podrían anticipar a los compuestos de la presente invención, compuestos que presentan en la posición 4 del anillo de piridazinona un grupo éster del tipo **-C(O)-O-R3**, ya que los compuestos descritos en D1 presentan un grupo **-C(O)R4** en dicha posición 4 del anillo, pudiendo R4 representar un grupo alcoxi.

Respetuosamente discrepamos de la opinión del Examinador y a este respecto, se aclara al Despacho que *El Manual Para El Examen De Solicitudes De Patentes de la Comunidad Andina*¹, que en muchos aspectos coincide con las Directrices de Examen de la Oficina Europea de Patentes (Guidelines for Examination in the EPO), y el cual corresponde a un documento que tiene por objeto la armonización de los procedimientos y prácticas en materia de patentes además de servir como elemento de trabajo para los examinadores de las Oficinas nacionales de patentes, ha sostenido lo siguiente:

"Una formula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general" (Subrayado fuera de texto).

¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Pág. 65.

"Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente que carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que todas las alternativas para este sustituyente estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad" (Subrayado fuera de texto).

Por otro lado, según las Directrices de Examen de la Oficina Europea de Patentes, (C-IV-9.8), en el caso de solapamiento de fórmulas químicas existe novedad si un grupo químico seleccionado específicamente, aún estando descrito de forma general en el estado de la técnica, no está individualizado en el documento del estado de la técnica.

En la presente invención se cumplen las dos situaciones mencionadas en los párrafos anteriores:

1) La definición de los sustituyentes de los compuestos de la presente invención se podría considerar una selección entre las diferentes listas de sustituyentes descritas en D1 tal y como se indica a continuación:

D1	Invención

	D1	Invencción
R1	hidrógeno, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, alquilo, alquenilo o alquinilo, arilo o heteroarilo, heterocíclico saturado o insaturado, grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$	hidrógeno, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
R2	hidrógeno, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, alquilo, alquenilo o alquinilo, arilo o heteroarilo, heterocíclico saturado o insaturado, grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$	grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros
R3	grupo arilo o heteroarilo	grupo de fórmula $G-L1-(CRR')_n-$
R4	Hidrógeno, hidroxí, <u>alcoxi</u> , amino, mono- o di-alquilamino, alquilo, alquenilo o alquinilo, grupo de fórmula $-(CH_2)_n-R^6$	grupo fenilo, piridilo o tienilo
R5	$-COOR^7$ o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico	

2) aunque el sustituyente R4 de los compuestos de fórmula I descritos en D1 pueda, de forma genérica, representar un grupo alcoxi, no hay ningún ejemplo específico en D1 con este grupo en R4 y que, simultáneamente, presente las definiciones de R₁, R₂, R₃ y R₅ de acuerdo con la presente invención.

De hecho, los compuestos descritos en D1 presentan como sustituyente R4 los grupos metilo, hidroximetilo, fenil-alquil y tiofenil-aquil.

Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente invención presentan novedad respecto a D1.

En consecuencia, partiendo de las enseñanzas de D1, la presente solicitud debe ser considerada como una invención que no resulta obvia, debido a que dicha selección se realiza de diferentes listas de sustituyentes.

Así las cosas, los compuestos de la presente invención se podrían considerar provenientes de una invención de selección entre las diferentes listas de sustituyentes descritas en D1, debido a que para obtener los mismos, se requiere realizar una selección múltiple de al menos las listas de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ de D1, siendo, en consecuencia, los compuestos de la presente solicitud, novedosos frente a las enseñanzas de D1.

Por lo tanto, siendo claro que el objeto de la anterioridad citada y el de la presente invención es diferente no es posible concluir que la primera sea una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de ésta última y por ende, se puede concluir que los compuestos acá reivindicados son novedosos a la luz de D1.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

4. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones.
- Datos Experimentales, Anexo I.

Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 06.127.740

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ **FIRMA:** Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

Poder conferido el : 14-05-1999

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

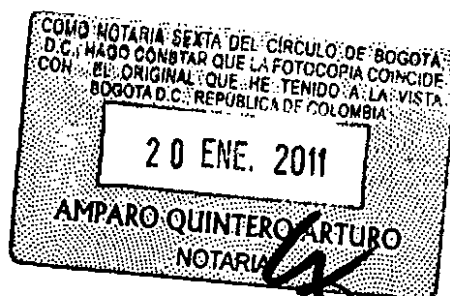
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

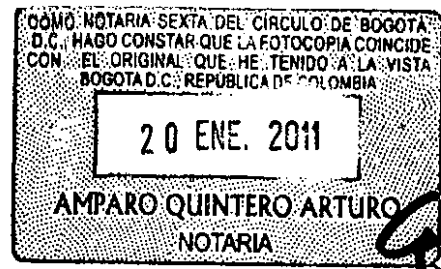
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



12

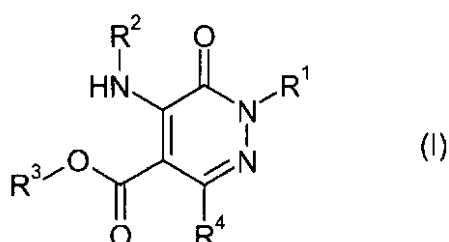
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, **03 NOV 2009**
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *Emilio Fajardo*
Williamson - Luz Clemenencia
Suárez de Peréz
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438 019 TP 31929
85 456 344 TP 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fajardo
Luz Clemenencia Suárez de Peréz



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

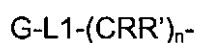


en la que

R¹ se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₄, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₁₀, alquil(C₁-C₁₀)tio, hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo;

R² representa un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene N y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R³ representa un grupo de fórmula:



en el que

n es un número entero de 0 a 6;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

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 de 1 a 4 átomos de carbono; y

G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquenilo C₃-C₇, grupos heterociclilo que tienen anillos carbocíclicos C₃-C₁₀ en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, arilo C₅-C₁₄, arilo C₅-C₁₄-alquilo C₁-C₈ y heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₈ y alqueno C₂-C₈, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

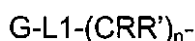
- grupos hidroxilo, alquilen(C₁-C₆)dioxo, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil(C₃-C₇)oxo, alquil(C₁-C₁₀)tio, alquil(C₁-C₁₀)sulfinilo, alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, alquil(C₁-C₁₀)sulfamoilo, amino, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)amino, acil(C₁-C₁₂)amino, nitro, acilo C₁-C₁₂, hidroxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₁₂)carbonilo, carbamoilo, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, *N*- alquil(C₁-C₁₀)ureido, *N,N'*-di alquil(C₁-C₁₀)ureido, alquil(C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

con la condición de que R³ no sea un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un grupo fenilo, piridilo o tienilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno o grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

y sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es un grupo heteroarilo que contiene N.
3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa:



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 1 a 4 átomos de carbono;

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo,

-CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- y -(CO)O-; y

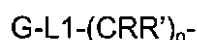
G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, grupos heterocíclico que tiene anillos carbocíclicos C₃-C₁₀ en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, grupos arilo C₅-C₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₈ y alqueno C₂-C₈, que están opcionalmente sustituidos

con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

- grupos hidroxilo, alquilen(C₁-C₆)dioxo, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil(C₃-C₇)oxo, alquil(C₁-C₁₀)tio, alquil(C₁-C₁₀)sulfinilo, alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, alquil(C₁-C₁₀)sulfamoilo, amino, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)amino, acil(C₁-C₁₂)amino, nitro, acilo C₁-C₁₂, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₁₂)carbonilo, carbamoilo, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'- alquil(C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di alquil(C₁-C₁₀)ureido, alquil(C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa:



en la que:

n es un número entero de 0 a 3,

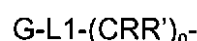
R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos metilo;

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 C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, grupos heterociclilo que tiene anillos carbocíclicos C₃-C₁₀ en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, grupos arilo C₅-C₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ representa:



en la que:

n es 0 o 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 C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₇, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con un átomo de halógeno.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R⁴ es un grupo fenilo.

7. 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-(metoxicarbonil)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-(benciloxi)-2-oxoetilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
- 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,
- 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-[(tercbutoxicarbonil)amino]etilo,
- 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo,
- 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,
- 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,
- 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,
- 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-(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,

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 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,

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,

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,

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,

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,

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,

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,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(2-tienil)-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,

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 bencilo,

1-etil-5-[(4-metilpridin-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-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 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,

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 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,

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-fluorobencilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)bencilo,

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,

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-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,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[(isopropoxicarbonil)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,

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-(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,

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 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-oxoetilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-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-[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de 1-[[[(1-etilpropoxi)carbonil]oxi]etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (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,

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 (isobutiriloxi)metilo,

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)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 [(isopropoxicarbonil]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,

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-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,

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,

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,

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-(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,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de (isobutiriloxi)metilo,

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-etoxi-2-oxoetilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(isopropoxicarbonil)oxi]metilo,

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,

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,

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 [(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 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,

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,

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,

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,

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,

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-metilbutanoil)oxi]metilo,

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,

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],

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 {[[(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

1-etil-6-oxo-3-fenil-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato de [(dibutoxifosforil)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 [(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,
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-3-(2-tienil)-1,6-dihidropiridazin-4-carboxilato
de [isopropoxycarbonil]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 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,
1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-3-(3-tienil)-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
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,
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,
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,
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,

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,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

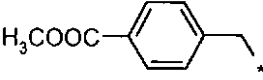
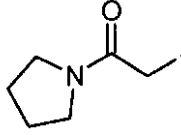
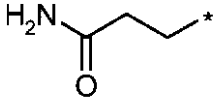
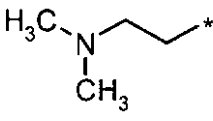
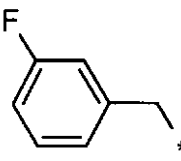
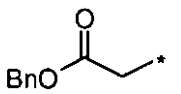
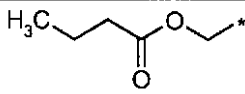
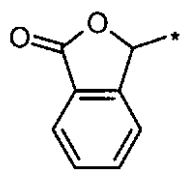
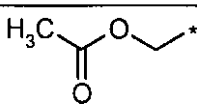
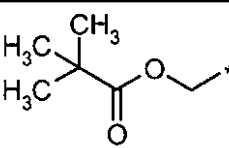
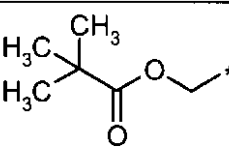
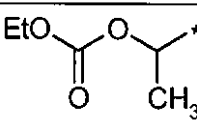
9. Un producto de combinación que comprende;

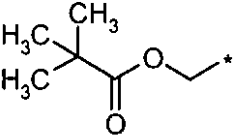
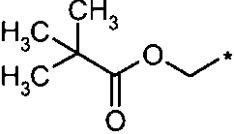
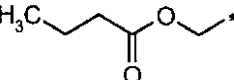
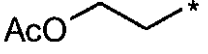
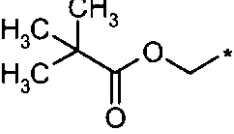
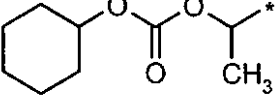
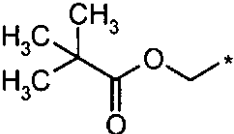
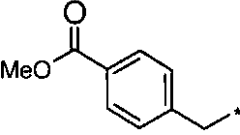
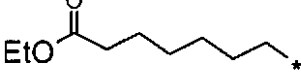
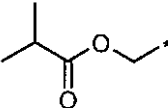
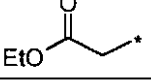
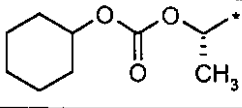
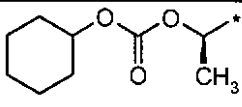
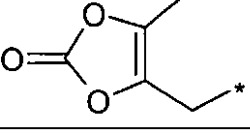
(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y

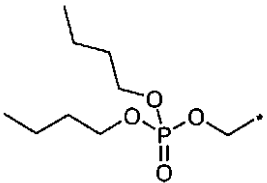
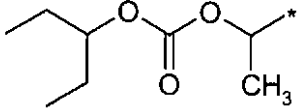
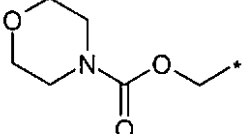
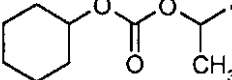
(ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T, (d) fármacos antiinflamatorios, (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de receptores muscarínicos M3;

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Anexo I – Datos Experimentales Adjuntos

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	IC50 PDE4 (nM)
1	etilo	quinolin-5-ilo		fenilo	0.22
5	etilo	quinolin-5-ilo		fenilo	1.2
6	etilo	quinolin-5-ilo		fenilo	2.7
7	etilo	quinolin-5-ilo		fenilo	13
10	etilo	quinolin-5-ilo		fenilo	0.04
16*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	0.22
17*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	3.6
18*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	2.1
19*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	11
23*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	0.94
26*	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		fenilo	2.3
27*	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		fenilo	9.1

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	IC50 PDE4 (nM)
31*	etilo	isoquinolin-4-ilo		fenilo	0.07
35*	etilo	piridin-3-ilo		3-metil-fenilo	2.2
37	etilo	piridin-3-ilo		3-fluoro-fenilo	10
42	etilo	quinolin-5-ilo	Me	fenilo	0.37
53	etilo	isoquinolin-4-ilo		2-tienilo	1.30
68*	etilo	piridin-3-ilo		4-metil-fenilo	5.7
76*	etilo	4-metilo-piridin-3-ilo		fenilo	4.6
77	etilo	tieno[2,3-c]piridin-3-ilo	Et	fenilo	9.7
79	etilo	tieno[2,3-b]piridin-3-ilo		fenilo	1.5
89	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		2-tienilo	8.7
92	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		2-tienilo	5
94*	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		2-tienilo	0.5
122*	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		fenilo	3.4
132*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	0.3
133*	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	0.8
142*	etilo	4-metil-piridin-3-ilo		fenilo	1.2

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	IC50 PDE4 (nM)
159	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	0.3
160	etilo	piridin-3-ilo		4-fluoro-fenilo	0.8
164*	etilo	isoquinolin-4-ilo		fenilo	0.10
171	etilo	piridin-3-ilo		fenilo	3
178	etilo	1,7-naftiridin-5-ilo		fenilo	0.16

*Compuestos cuya actividad ya se indicaba en la solicitud tal y como se presentó