

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 447**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09708289 .5**
96 Fecha de presentación: **23.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2240487**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **Triazolopiridazinas como inhibidores de PAR1, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:
05.02.2008 EP 08290112

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
SANOFI
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:
HEINELT, Uwe;
WEHNER, Volkmar;
HERRMANN, Matthias;
SCHOENAFINGER, Karl;
STEINHAGEN, Henning y
SCHEIPER, Bodo

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

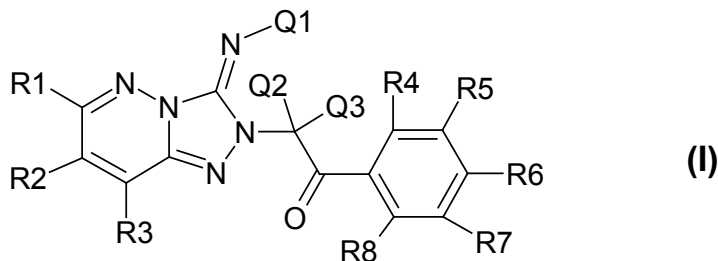
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 379 447 T3

DESCRIPCION

Triazolopiridazinas como inhibidores de PAR1, su preparación y su uso como medicamentos

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, Q1, Q2 y Q3 tienen el significado que se indica más adelante. Los compuestos de la fórmula I tienen actividad antitrombótica e inhiben especialmente el receptor 1 activado por proteasa (PAR1). La invención también se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I y a su uso como medicamento.

10 El receptor 1 activado por proteasa (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de los receptores acoplados a proteína G (GPCR = siglas en inglés). El gen de PAR1 está situado en el cromosoma 5q13, consiste en dos exones y cubre una región de aproximadamente 27 kb.

El PAR1 se expresa, entre otras, en células endoteliales, células de la musculatura lisa, fibroblastos, neuronas y plaquetas sanguíneas humanas. En las plaquetas sanguíneas, PAR1 es un receptor importante de la transmisión de señales y está implicado en el inicio de la agregación de las plaquetas sanguíneas.

15 La activación de los PAR tiene lugar a través de la eliminación proteolítica de una parte del extremo N de los PAR, quedando expuesta de esta manera una nueva secuencia N-terminal que después activa el receptor (Pharmacol Rev 54:203-217, 2002).

20 La coagulación sanguínea es un proceso para controlar el flujo sanguíneo que es esencial para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de coagulación y la posterior fragmentación del coágulo después de que tenga lugar la curación de la herida comienza después de la lesión del vaso y se puede dividir en cuatro fases:

1. La fase de constricción vascular: de esta manera se reduce la pérdida de sangre en el área dañada.

25 2. La siguiente fase es la de la adhesión de las plaquetas al colágeno expuesto en el subendotelio. Esta adhesión primaria a la matriz activa a las plaquetas, que después secretan diversos activadores que conducen al aumento de la activación. Estos activadores además estimulan el reclutamiento adicional de nuevas plaquetas hasta el sitio de la lesión vascular y promueven la agregación de las plaquetas. Las plaquetas se agregan en el lugar de la lesión de la pared del vaso y forman un tapón plaquetario todavía suelto. La activación de las plaquetas también conduce a la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies de la membrana celular. La exposición de estos fosfolípidos es esencial para la unión y activación de los complejos multienzimáticos de la cascada de la coagulación.

30 3. El agregado plaquetario aún suelto inicialmente se entrecruza mediante fibrina. Si el trombo comprende sólo plaquetas y fibrina, es un trombo blanco: Si están además presentes glóbulos rojos sanguíneos, es un trombo rojo.

4. Después de la curación de la herida, el trombo se disgrega por la acción de la proteína plasmina.

35 Dos rutas alternativas dan lugar a la formación de un coágulo de fibrina, la ruta intrínseca y la extrínseca. Estas rutas se inician por mecanismos diferentes, pero en una fase posterior convergen en un tramo común de la cascada de coagulación. La formación de un trombo rojo o un coágulo en el suelo de una anomalía de la pared de los vasos sin una herida es el resultado de la ruta intrínseca. La formación del coágulo de fibrina como respuesta al daño tisular o a una lesión es el resultado de la ruta extrínseca. Ambas rutas incluyen un número relativamente grande de proteínas, que se conocen como factores de la coagulación.

40 La ruta intrínseca requiere los factores de la coagulación VIII, IX, X, XI y XII y precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, iones calcio y fosfolípidos de las plaquetas. Cada una de estas proteínas conduce a la activación del factor X.

La ruta intrínseca se inicia cuando precalicreína, cininógeno de alto peso molecular factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este momento se denomina fase de contacto. La exposición al colágeno de la

pared del vaso es el estímulo principal de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la conversión de precalicreína en calicreína, que a su vez activa al factor XII. El factor XIIa hidroliza adicionalmente la precalicreína para dar calicreína, de manera que el resultado es la activación. Al aumentar la activación del factor XII se llega a la activación del factor XI que conduce a una liberación de bradisinina, un vasodilatador. De esta manera llega a su término la fase inicial de la vasoconstricción. La bradisinina se produce a partir del cininógeno de alto peso molecular. En presencia de iones Ca^{2+} , el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima, que contiene restos de c-carboxiglutamato (GLA, por sus siglas en inglés) dependientes de vitamina K. La actividad de serina-proteasa se manifiesta después de que los iones Ca^{2+} se hayan unido a estos restos de GLA. Varias serina-proteasas de la cascada de la coagulación sanguínea (factores II, VII, IX y X) contienen dichos restos GLA dependientes de vitamina K. El factor IXa escinde el factor X y conduce a la activación al factor Xa. Es condición previa para la formación de factor IXa la formación de un complejo de proteasa a partir de iones Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X sobre la superficie de plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. La formación del complejo proteasa se hace posible por exposición de estos fosfolípidos. En este proceso, el factor VIII actúa como un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII por lo tanto representa un cofactor en la cascada de la coagulación. La activación del factor VIII con formación del factor VIIIa, el receptor real, solamente requiere una cantidad mínima de trombina. Según aumenta la concentración de trombina, el factor VIIIa se escinde finalmente más y se inactiva por la trombina. Esta actividad doble de la trombina en relación con el factor VIII conduce a una autolimitación de la formación del complejo de proteasa y por tanto a una localización de la coagulación sanguínea.

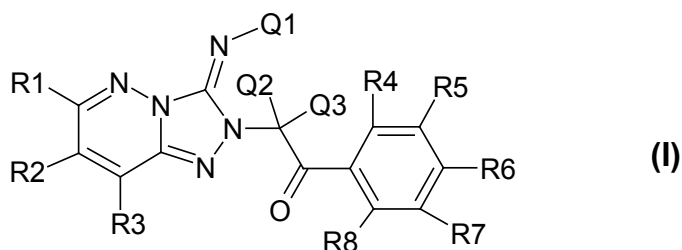
El PAR1 y PAR4 desempeñan un papel central en la activación de las plaquetas sanguíneas humanas por la trombina; la activación de estos receptores conduce a cambios morfológicos en las plaquetas sanguíneas, a la liberación de ADP y a la agregación de las plaquetas sanguíneas (Nature 413:26-27, 2001).

Se describen inhibidores de PPAR1, por ejemplo, en las solicitudes de patente europea EP1391451 o EP1391452, en las solicitudes de patente americana US 6,063,847 y US 2004/152736 y en la solicitud internacional WO 03/089428.

Los compuestos de la fórmula I muestran una elevada inhibición específica del receptor 1 activado por proteasa y son notables, en comparación con compuestos del documento EP1391451, por una mejor permeabilidad de membrana, por ejemplo a través de células de la pared intestinal, que puede contribuir a una mejor biodisponibilidad.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son adecuados para el uso profiláctico y terapéutico en seres humanos que padecen trastornos asociados con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas. Son ejemplos de tales enfermedades trombosis, trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, infarto cerebral, infarto de miocardio, hipertensión sanguínea, trastornos inflamatorios, reuma, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse para la prevención secundaria y son adecuados tanto para la terapia aguda como para la terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I también pueden emplearse en combinación con ingredientes activos que actúan por principios antitrombóticos diferentes de PAR1.

1) Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en donde

Q1 representa átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o bien -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-

- 5 R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SF₅, -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con
- O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),
- 10 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien
- 15 -O-cicloalquilo (C3-C6),
- Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- 20 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está
- 25 mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien
- 30 -O-cicloalquilo (C3-C6),
- alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 35 -SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,
- en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 40
- 45 R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí
- 50

- con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 5 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituídos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituído de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituído de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- 10 -O-(C3-C6)-cicloalquilo,
- en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- 15 R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituído de manera independiente entre sí con
- alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo, los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 20 R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituído de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 25 -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituído de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,
- en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- 30 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituído de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH,
- 35 -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.
- 2) Se da preferencia a un compuesto de la fórmula I en donde
- 40 Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 45 R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SF₅, -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituído de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituído de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- 50 -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

- 5 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- 10 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno o bien
- R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros, en alquilo o cicloalquilo, los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 15
- R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 20
- alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 25
- SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,
- en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-(CO)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 30
- R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 35
- 40
- 45 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 50
- Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R21 y R22 de manera independiente entre representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.

3) Se da preferencia particular a un compuesto de la fórmula I en donde

Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o bien -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15) o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno

o bien

R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido, un anillo seleccionado del grupo de 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indaceno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de

hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), -SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado entre el grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14) o bien-Het (C4-C15),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina,

en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), -SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.

4) La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula I, en donde

Q1, Q2 y Q3 son iguales y representan en cada caso un átomo de hidrógeno,

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-

-N(R11)-R12, halógeno, -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-fenilo o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

en donde alquilo o alquilen están en cada caso sin sustituir o bien están mono- o disustituidos con -O-alquilo (C1-C6),

- 5 en donde en alquilo o alquilen los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno,

R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno o -alquilo (C1-C6), o bien

- 10 R11 y R12 en el fragmento "N(R11)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado entre el grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, imidazolo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo,

- 15 R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), OH, -O-alquilo (C1-C8), halógeno, -SF5, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -CF3, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), o bien -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)- fenilo,

en donde alquilo o alquilen están en cada caso sin sustituir o bien están mono- o disustituidos con -O-alquilo (C1-C6),

con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

- 20 R4 y R5, R5 y R6, R6 o bien R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de cinco a ocho miembros seleccionado del grupo de 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinolaxina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina,

en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido con -alquilo (C1-C4),

- 25 R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno o bien -alquilo (C1-C6), o bien

R21 y R22 en el fragmento "N(R21)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, imidazolo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo.

- 30 5) Se prefieren excepcionalmente compuestos de la fórmula I que incluyen los siguientes compuestos:

2-(6-cloro-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona,

- 35 N-[3-[2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-N-metilacetamida,

N-[3-[2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-acetamida en forma de sal de ácido trifluoroacético,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona en forma de sal de ácido trifluoroacético,

- 40 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopentiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclobutoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-fenoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

2-(6-benciloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclohexiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,

- 45 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[3-imino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,

- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona en forma de sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 5 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4,5-dietoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 10 1-(3-terc-butil-5-propoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4,5-bis(ciclopropilmetoxi)fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 15 1-(3-terc-butil-5-ciclobutilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-benciloximetil-5-terc-butilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 2-(6-butoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-etanona,
- 1-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 20 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona en forma de sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-(3-isopropil-5-metoxifenil)-etanona,
- 25 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-bromo-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-metoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-etoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 30 1-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 2-(6-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-imidazol-1-il-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 35 1-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[3-imino-6-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,

- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietilamino-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona en forma de sal de ácido trifluoroacético,
- 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 5 1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-(5-metoxi-3-pentafluorosulfanilfenil)-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 10 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoximetil)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-(2-metoxietoxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-(3-metoxipropoxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 15 dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino-2,3-dihidro-1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-8-carboxílico,
- dietilamida de ácido 6-cloro-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2-oxoetil]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-8-carboxílico,
- 2-(6-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- 20 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona,
- 25 2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona,
- dietilamida de ácido 6-cloro-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2-oxoetil]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-7-carboxílico,
- dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino-2,3-dihidro-
- 30 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico,
- 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona o bien
- 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona.
- Bajo la expresión "alquilo (C1-C4)" o "alquilo (C1-C6)" se entienden radicales de hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y contiene de 1 a 4 átomos de carbono o bien de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo o neohexilo.
- Bajo la expresión "-alquileo (C0-C4)" o "-alquileo (C1-C6)" se entienden radicales de hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y contiene de 1 a 4 o bien 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, pentileno, 1-metilbutileno, hexileno, 1-metilpentileno. "-Alquileo C0" es un enlace covalente.
- Bajo la expresión "-O-alquilo (C1-C6)" o bien "-O-alquilo (C1-C8)" se entienden radicales alcoxi cuya cadena de

carbonos es una cadena lineal o ramificada y contiene de 1 a 6 o bien de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 1-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, 1-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 1-heptoxi, 2-heptoxi, 3-heptoxi, 4-heptoxi, 2,4-dimetilpentan-3-oxi, 1-octoxi, 2-octoxi, 3-octoxi, 2,2,4-trimetilpentan-3-oxi, 2,3,4-trimetilpentan-3-oxi o bien 4-octoxi.

- 5 Bajo la expresión "cicloalquilo (C3-C6)" se entienden radicales tales como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.

Bajo la expresión "-O-cicloalquilo (C3-C6)" se entiende radicales cicloalcoxi tales como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

- 10 Bajo la expresión "-arilo (C6-C14)" se entienden radicales de hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son radicales -arilo (C6-C14), por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en especial, fenilo, son radicales arilo preferidos.

- 15 Bajo la expresión "Het" se entienden sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos de carbono que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí y que, según el tamaño del anillo, pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie de oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de estos sistemas de anillos los radicales acridinilo, azepinilo, azetidinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o bien xantenilo.

- 35 Bajo la expresión "R1 y R2 o R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillos tales como 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indaceno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o bien 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazina.

- 40 Bajo la expresión "R4 y R5, R5 y R6, R6 o bien R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillos tales como 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina o bien 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina.

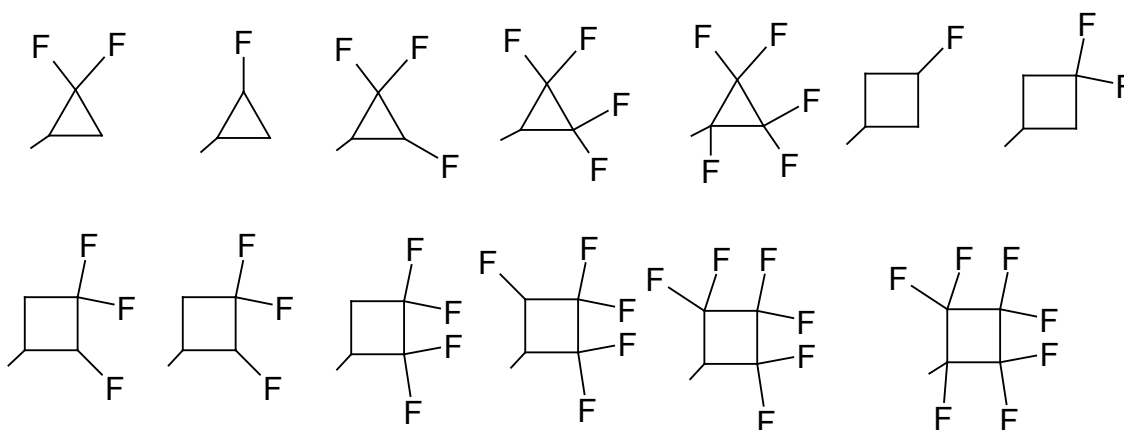
- 50 Bajo las expresiones "R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-(CO)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S" o "R11 y R12 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-(CO)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillos tales como aminas cíclicas tales como azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, imidazolilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, en el caso de las imidas radicales tales como pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, y en el caso de las lactamas radicales tales como pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo, morfolin-3-onilo.

Bajo la expresión reordenada "alquilo, alquileo o cicloalquilo en donde los átomos de hidrógeno están total o parcialmente reemplazados por flúor" se entiende un alquilo, alquileo o cicloalquilo parcial o totalmente fluorado que se obtiene por ejemplo, para alquilo, se deriva de los siguientes radicales: -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-

CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂,

- 5 -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂, -CF₂-CF₂-CH₂F, -CH(CF₃)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CFH₂)₂, -CH(CFH₂)(CHF₂), -CH(CFH₂)(CF₃), -CH(CFH₂)(CH₃), -CH(CHF₂)(CH₃), -CH(CF₃)(CH₃), -CF(CF₃)₂, -CF(CHF₂)₂, -CF(CFH₂)₂, -CF(CFH₂)(CHF₂), -CF(CFH₂)(CF₃), -CF(CFH₂)(CH₃), -CF(CHF₂)(CH₃) o bien -CF(CF₃)(CH₃), así como las otras posibles combinaciones para butilo, pentilo y hexilo que, al igual que propilo, también pueden estar ramificadas,

- 10 para alquileo, por ejemplo de los siguientes radicales: -CF₂-, -CHF-, -CHF-CF₂-, -CHF-CHF-, -CHF-CH₂-, -CF₂-CF₂- o bien -CF₂-CH₂F, así como las otras posibles combinaciones para propileno, butileno, pentileno y hexileno, que también pueden estar ramificadas, y para cicloalquilo, por ejemplo, de los radicales



- 15 así como los anillos ciclopentilo y ciclohexilo análogos de mayor tamaño.

Bajo el término "halógeno" se entienden flúor, cloro, bromo o yodo, dándose preferencia a flúor, cloro o bromo, especialmente a flúor o cloro.

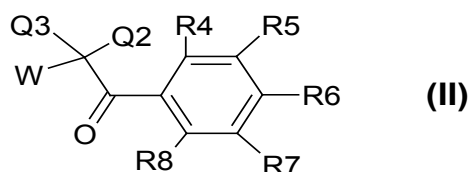
Las expresiones descritas anteriormente también pueden combinarse según se desee, como se hace, por ejemplo, en "-alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14)".

- 20 Los grupos funcionales de los intermedios utilizados, por ejemplo grupos amino o carboxilo en los compuestos de la fórmula I, pueden estar enmascarados por grupos protectores adecuados. Son grupos protectores adecuados para funciones amino, por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloilo, y también el grupo protector tritilo o tosilo. Son grupos protectores adecuados para la función carboxilo, por ejemplo, ésteres de alquilo, de arilo o de arilalquilo. Los grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante técnicas que son bien conocidas o bien se describen en la presente memoria (véase Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley-Interscience, o bien Kocienski, P. J., Protecting Groups (2004), 3ª Ed., Thieme. La expresión "grupo protector" también puede incluir correspondientes grupos protectores unidos a polímeros.

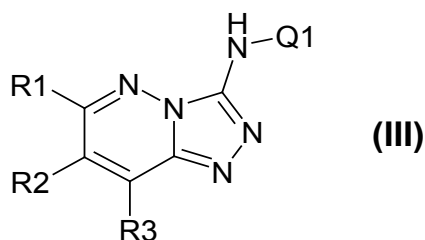
- 30 Los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos o por procedimientos que se describen en esta memoria.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, que está caracterizado porque

- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,

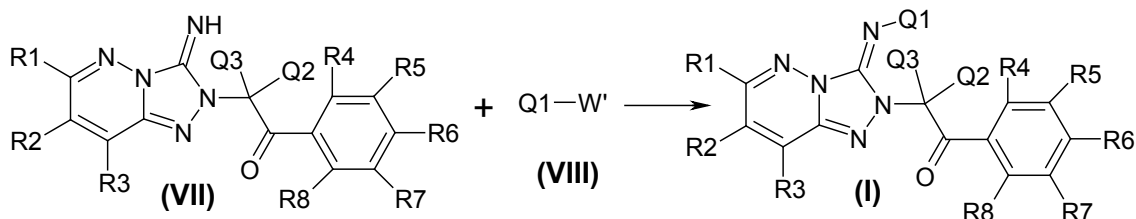


- 35 en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, Q₂ y Q₃ son tales como se han definido en la fórmula I y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1, R2, R3 y Q1 son tales como se han definido en la fórmula I, con o sin adición de base, en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o bien

- b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII,

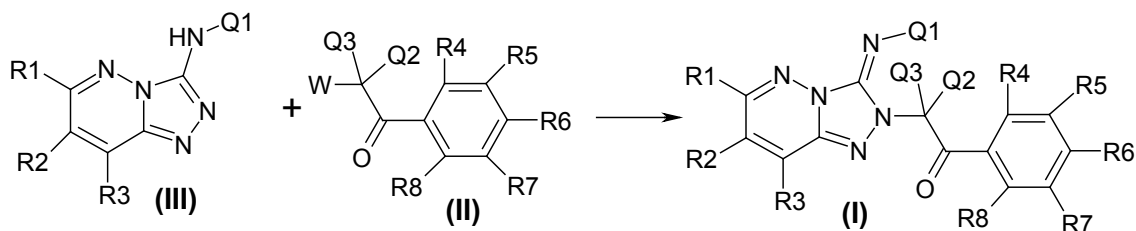


en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, Q1, Q2 y Q3 son tales como se han definido en la fórmula I, con un compuesto Q-W' en donde W' significa cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, metilsulfato o un grupo saliente adecuado similar, con o sin adición de base, para dar un compuesto de la fórmula I, o bien

- c) se aísla el compuesto de la fórmula I preparado por el procedimiento a) o bien b) en forma libre o bien se libera desde sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de que la presencia de grupos ácidos o básicos, se convierte en sales fisiológicamente tolerables, o bien
- d) se separa un compuesto de la fórmula I preparado por el procedimiento a) o bien b), o bien un precursor adecuado de la fórmula I que, debido a su estructura química, se presenta en formas enantiómeras o diastereómeras, en los enantiómeros o diastereómeros puros por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puras, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantioméricamente puros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esa manera y eliminación de los grupos auxiliares quirales.

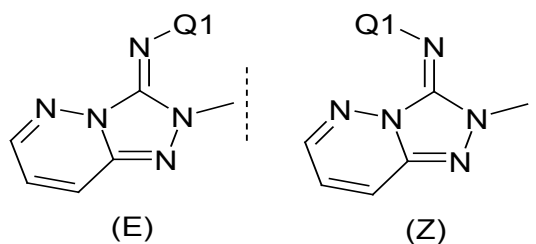
La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1:

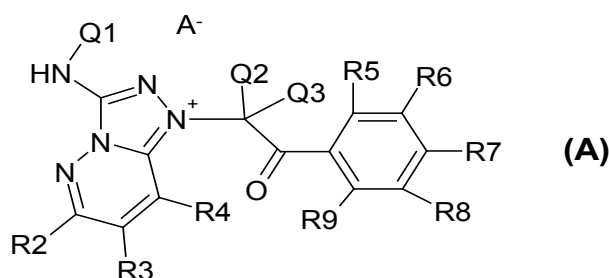


Así, los eductos (productos de partida) II y III, en donde III está eventualmente presente en forma de una sal, se hacen reaccionar a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada de 40°C a 60°C ventajosamente, cuando III está en forma de sal, en presencia de una base, preferiblemente base de Hünig, en un disolvente, preferiblemente dimetilformamida (DMF) o bien dioxano, para dar el compuesto de la fórmula I. Los radicales R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, Q1, Q2 y Q3 son tales como se han definido en la fórmula I, W corresponde a un grupo saliente adecuado tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, preferiblemente bromuro o mesilato.

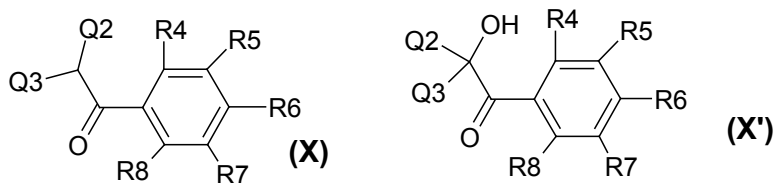
Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse en parte también en formas isómeras, en donde Q1 en la siguiente subfórmula de la fórmula I puede tener la configuración (E) o bien (Z):



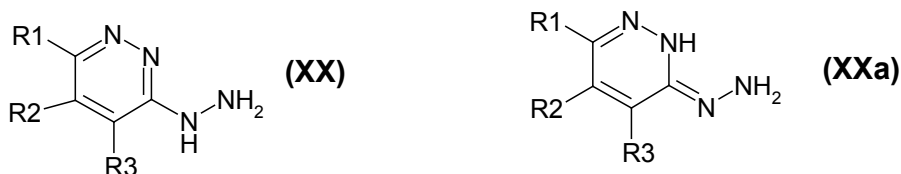
Las sales de triazolopiridazinio 1-sustituidas (A) que en estas condiciones de reacción se forman igualmente en diferentes proporciones según el patrón de sustitución pueden separarse por cromatografía o por cristalización. Es ventajosa la separación sobre gel de sílice con diclorometano-metanol como mezcla eluyente.



Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener en el mercado o bien por procedimientos de la bibliografía, por ejemplo partiendo de las acetofenonas correspondientes X o X' (véase, por ejemplo: Phosphorus and Sulfur and the Related Elements (1985), 25(3), 357 o bien Tetrahedron Letters (1984), 25(34), 3715). Los compuestos bien conocidos del tipo X pueden funcionalizarse, por ejemplo, en el grupo acetilo con, entre otros reactivos, bromo o cloro elemental, derivados de tribromuro tales como tribromuro de feniltrimetilamonio, 1,3-diclorodimetilhidantoína, N-cloro- ó N-bromosuccinimida. Los compuestos del tipo X' pueden convertirse, por ejemplo, usando cloruro de mesilo o de tosilo, en los compuestos del tipo II.

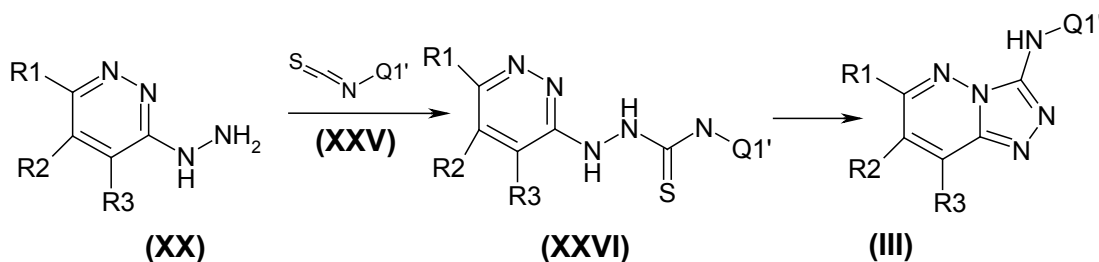


Los compuestos de la fórmula III se pueden obtener en el mercado o bien por procedimientos de la bibliografía. Son adecuados como precursores en este caso compuestos del tipo XX, que pueden ciclarse en presencia de bromuro de cianógeno, cloruro de cianógeno o cianuro de tosilo para dar compuestos del tipo III, y que también pueden estar presentes en la forma tautómera del tipo XXa.

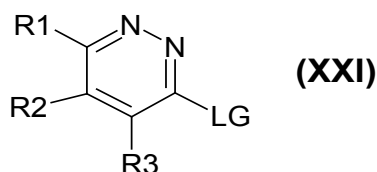


El compuesto de la fórmula XX tal como piridazin-3-ilhidrazina y el compuesto de la fórmula XXa tal como [2H-piridazin-(3E)-iliden]hidrazina son formas tautómeras. Cuando en lo sucesivo en la presente memoria sólo se utiliza una notación, esto significa que también se divulga la otra forma tautómera.

Como alternativa, también se pueden hacer reaccionar compuestos del tipo XX con isotiocianatos del tipo XXV para dar las tioureas del tipo XXVI. Estas últimas, después de la activación del azufre, por ejemplo con cloruro de tosilo, una carbodiimida, bromoacetato de etilo u óxido de mercurio, pueden convertirse en los compuestos del tipo de la fórmula III. Aquí, los radicales R1, R2 y R3 tienen el significado antes indicado y Q1' corresponde a Q1 o a un grupo protector tal como Fmoc (fluoren-9-ilmetiloxycarbonilo), que, después del cierre de anillo, puede eliminarse de nuevo, de manera que pueden obtenerse compuestos con Q1 igual a hidrógeno.

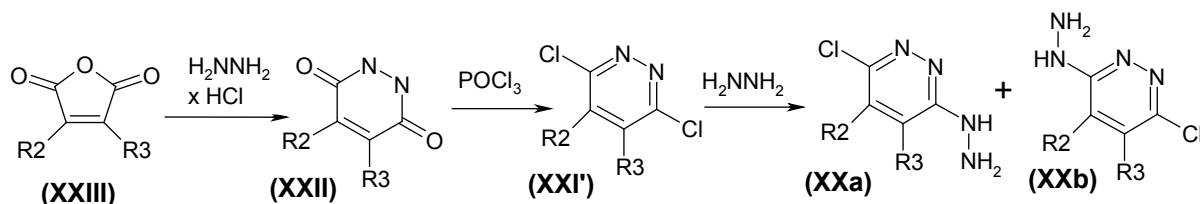


Se pueden obtener compuestos del tipo XX por incorporación de hidrazina en compuestos del tipo XXI, que están disponibles en el mercado con una gran diversidad de patrones de sustitución diferentes. Aquí, los radicales R1, R2 y R3 tienen el significado antes indicado y LG representa un grupo saliente adecuado tal como flúor, cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato o nonaflato.



10

Una ruta para los compuestos de cloro del tipo XXI' es, por ejemplo, la reacción de anhídridos de ácido maleico del tipo XXIII con hidrocloreto de hidrazina para dar los compuestos del tipo XXII, seguida de la reacción con oxícloruro de fósforo para dar el dicloruro XXI' y con hidrazina para dar los compuestos del tipo XXa y XXb.



- 15 Un compuesto de la fórmula I preparado de acuerdo con el esquema 1, o bien un precursor de la fórmula I adecuado, que debido a su estructura química se presenta en formas enantiómeras, puede separarse en los enantiómeros puros por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puras, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos quirales auxiliares (procedimiento c), o bien el compuesto de la fórmula I preparado de acuerdo con el esquema 1 se puede aislar en forma libre o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convertirse en sales fisiológicamente tolerables (proceso d).

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden presentarse en forma de sus sales o bien en la forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente tolerables, por ejemplo sales de metal alcalino o alcalinotérreo o bien hidrocloreto, sulfatos, hemisulfatos, metilsulfonatos, p-toluensulfonatos, todos los posibles fosfatos, y sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleatos o pamoatos.

Las preparación de sales fisiológicamente tolerables a partir de compuestos de la fórmula I aptos para formar sales, inclusive sus formas estereoisómeras, conforme a la etapa de procedimiento c) se realiza de manera en sí conocida. Si los compuestos de la fórmula I contienen funcionalidad ácida, se pueden formar sales estables de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o sales de amonio eventualmente sustituidas, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o incluso aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Los grupos básicos de los compuestos de la fórmula I forman sales por adición de ácido con ácidos. Son adecuados para este fin tanto ácidos inorgánicos como ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietansulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

- 40 En el paso d) de procedimiento, el compuesto de la fórmula I, si se presenta como una mezcla de diastereoisómeros o enantiómeros o se forma como mezclas de los mismos en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros

puros, bien por cromatografía sobre un material de soporte opcionalmente quiral, o bien, si el compuesto racémico de la fórmula I es capaz de formar sales, también es posible llevar a cabo una cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas utilizando una base o ácido ópticamente activos como un auxiliar. Ejemplos de fases estacionarias quirales adecuadas para la separación cromatográfica de enantiómeros en capa fina o en columna, son los soportes de gel de sílice modificados (llamados fases de Pirkle) y los carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para fines analíticos, también es posible utilizar métodos cromatográficos de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización apropiada, conocida por los expertos en la técnica. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman las sales diastereoisómeras con diferente solubilidad con una base ópticamente activa, que normalmente está comercializada, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, se aísla el componente menos soluble como un sólido, se precipita el diastereoisómero más soluble de las aguas madre, y se obtienen los enantiómeros puros de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera. De la misma forma es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de fórmula I que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+) y (-)-mandélico, para producir los enantiómeros puros. También es posible convertir compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina con aminoácidos enantioméricamente puros apropiadamente activados, o cuando sea apropiado protegidos en N, en los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales con aminoácidos enantioméricamente puros protegidos en el carboxilo, se pueden convertir en las amidas, o con ácidos hidroxí-carboxílicos enantioméricamente puros, tales como ácido láctico, en los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del resto aminoácido o alcohol que se ha introducido en las formas enantioméricamente puras se puede utilizar también para separar los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereoisómeros que están ahora disponibles por cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas, y eliminando después el resto quiral incluido por métodos adecuados.

Otra posibilidad con alguno de los compuestos de la invención es preparar las estructuras de esqueleto usando materiales de partida diastereoisoméricamente o enantioméricamente puros. Por lo tanto, también es posible emplear otros procesos o procesos simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado previamente de una forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura mediante procedimientos conocidos de la bibliografía. Esto puede significar, en concreto, que se emplean procesos enantioselectivos en la síntesis de las estructuras básicas, o también se puede realizar una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. De forma similar, puede lograrse una simplificación de estas separaciones actuando en dos o más etapas.

La invención se refiere también a medicamentos que tienen un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I y/o de una forma eventualmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

Debido a las propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención son adecuados, por ejemplo, para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todos los trastornos que pueden tratarse por inhibición del receptor 1 activado por proteasa (PAR1). Por lo tanto, los compuestos de la invención son adecuados tanto para uso profiláctico como para uso terapéutico en seres humanos. Son adecuados tanto para el tratamiento agudo como para la terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en pacientes que padecen trastornos del bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad, cambios fibróticos o trastornos inflamatorios.

Éstas incluyen infarto de miocardio, angina de pecho y todos los demás tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares como reestenosis después de una revascularización, angioplastia y procedimientos similares como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear adicionalmente en todos los procedimientos que llevan al contacto de la sangre con superficies extrañas, tales como para pacientes de diálisis y pacientes con catéteres permanentes. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de articulaciones de rodilla y de cadera.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares que cursan con inflamación. Además, los compuestos de la fórmula I son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) se han implicado en mecanismos que conducen al crecimiento tumoral y metástasis tumoral, y en trastornos articulares inflamatorios y degenerativos tales como artritis reumatoide y artrosis. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para retrasar o prevenir estos procesos.

Otras indicaciones para el uso de los compuestos de la fórmula I son cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés) y del ojo, tales como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los compuestos de la

fórmula I también son adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

Los medicamentos de la invención pueden administrarse mediante la vía oral, por inhalación, rectal o transdérmica, o mediante inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible el recubrimiento de endoprótesis vasculares con compuestos de la fórmula I y de otras superficies que entran en contacto con la sangre en el cuerpo.

La invención también se refiere a un procedimiento para fabricar un medicamento, que está caracterizado porque se lleva a una forma de dosificación adecuada al menos un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y, cuando resulte apropiado, otros ingredientes activos, aditivos o excipientes adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos revestidos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, y productos con liberación retardada del ingrediente activo, en cuya producción se utilizan adyuvantes habituales tales como vehículos, disgregantes, ligantes, agentes de revestimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromas, edulcorantes y solubilizantes. Son excipientes que se utilizan frecuentemente, y que se pueden mencionar, el carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteínas lácteas, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, de cacahuete o de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como glicerol.

Los preparados farmacéuticos se fabrican y administran preferiblemente en unidades de dosificación, en las que cada unidad comprende, como ingrediente activo, una dosis concreta del compuesto de la invención de fórmula I. En el caso de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos o supositorios, esta dosis puede ascender hasta aproximadamente 1000 mg, pero con preferencia se sitúa en aproximadamente 50 a 300 mg y, en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas puede ascender hasta aproximadamente 300 mg, pero con preferencia se sitúa en aproximadamente 10 a 100 mg.

Las dosis diarias indicadas para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg son, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, desde aproximadamente 2 mg a 1000 mg del ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg a 500 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias, también pueden resultar apropiadas unas dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria puede administrarse mediante una única administración en forma de una unidad de dosificación unitaria, o también una pluralidad de unidades de dosificación más pequeñas, o mediante una administración múltiple de dosis divididas en intervalos concretos.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse como monoterapia y también en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias que tengan actividad profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores de la glucosa sanguínea, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos. Son inhibidores de la agregación plaquetaria a este respecto inhibidores de la ciclooxigenasa 1 tales como aspirina, antagonistas irreversibles de P2Y₁₂ tales como clopidogrel o prasugrel, antagonistas reversibles de P2Y₁₂ tales como cangrelor o AZD6140 y antagonistas de tromboxano A₂/prostaglandina H₂ tales como terutroban. Ha sido posible mostrar efectos aditivos del bloqueo de PAR1 junto con el bloqueo de P2Y₁₂ por ejemplo (Eur. Heart J. 2007, 28, Abstract Supplement, 188).

Ejemplos

Los productos finales se caracterizaron generalmente por medio de un método cromatográfico con detección por ultravioleta y espectrometría de masas (acoplamiento de LCUV/ESI-MS) y ¹H RMN. Los compuestos se describen indicando el tiempo de retención correspondiente en la corriente iónica (Tr de LC-MS) y la señal de M+H⁺ correspondiente en el caso de ionización positiva en el espectro de masas correspondiente. Cuando no pudo obtenerse ninguna señal de masa de M+H⁺, los datos de ¹H RMN se indicaron como una alternativa.

Las abreviaturas usadas o bien están explicadas o bien corresponden a las convenciones usuales.

Las separaciones con gel de sílice se realizaron manualmente (cromatografía ultrarrápida) o bien se reforzaron mediante sistemas de cartucho semiautomáticos tales como Companion (CombiFlash) o Flashmaster II (Jones Chromatography). A menos que se indique otra cosa, las separaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano, diclorometano/etanol o diclorometano/metanol como eluyente.

Los disolventes se evaporaron generalmente bajo presión reducida de 35°C a 45°C en un evaporador rotatorio, a lo que se hace referencia mediante expresiones tales como "concentrado", "concentrado por evaporación rotatoria", "llevado a sequedad", "liberado del disolvente", "disolvente eliminado o retirado" o expresiones similares.

Los análisis de LCUV/MS se realizaron en las siguientes condiciones:

Método A (=met. a):

ES 2 379 447 T3

- Sistema: Agilent 1100 HPLC-System acoplado a 1100 LC/MSD
- Columna: YMC J'shere ODS H80 20 x 2,1 mm, material de relleno 4 µm
- Eluyente: ACN:H2O+TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)
- Gradiente: 4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)
- 5 Ionización: ESI+
- Método B (=met. b):
- Sistema: Agilent 1200 HPLC-System acoplado a 6120 LC/MS
- Columna: Luna C18, 10 x 2,0 mm, material de relleno 3 µm
- Eluyente: ACN:H2O+TFA al 0,05% (caudal 1,1 ml/min)
- 10 Gradiente: 7:93 (0 min) → 95:5 (1 min) → 95:5 (1,45 min) → 7:93 (1,5 min)
- Ionización: ESI+
- Método C (=met. c):
- Sistema: Agilent 1200 HPLC-System acoplado a 6120 LC/MS
- Columna: Luna C18, 10 x 2,0 mm, material de relleno 3 µm
- 15 Eluyente: ACN:H2O+TFA al 0,05% (caudal 1,1 ml/min)
- Gradiente: 1:99 (0 min) → 7:93 (0,3 min) → 95:5 (1,3 min) → 95:5 (1,75 min) → 1:99 (1,8 min)
- Ionización: ESI+
- Método D (=met. d):
- Sistema: Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
- 20 Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm; 2,5 µm
- Eluyente: ACN + TFA al 0,05%: H2O+TFA al 0,05% (caudal 1,3 ml/min), 40°C
- Gradiente: 5:95 (0 min) → 5:95 (0,3 min) → 95:5 (3,5 min) → 95:5 (4 min)
- Ionización: ESI+
- Método E (=met. e):
- 25 Sistema: Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
- Columna: Waters XBridge C18; 4,6 x 50 mm; 2,5 µm
- Eluyente: ACN + TFA al 0,05%: H2O+TFA al 0,05% (caudal 1,7 ml/min), 40°C
- Gradiente: 5:95 (0 min) → 5:95 (0,2 min) → 95:5 (2,4 min) → 95:5 (3,2 min) → 5:95 (3,3 min) → 5:95 (4,0 min)
- Ionización: ESI+
- 30 Método F (=met. f):
- Sistema: Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
- Columna: YMC J'shere, 33 x 2 mm, 4 µm
- Eluyente: ACN + TFA al 0,05%: H2O+TFA al 0,05% (caudal 1,3 ml/min)
- Gradiente: 5:95 (0 min) → 5:95 (2,5 min) → 95:5 (3 min)
- 35 Ionización: ESI+

Las purificaciones por HPLC preparativa sobre gel de sílice de fase inversa (RP) se realizaron por los siguientes métodos:

Método A (=met. A):

Columna: Merck (Darmstadt, Alemania) Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm

Eluyente: ACN:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)

Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

5 Método B (=met. B)

Columna: Merck Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm

Eluyente: ACN:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)

Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

Método C (=met. C)

10 Columna: Agilent Prep-C18, 30 x 250 mm, 10 µm

Eluyente: ACN:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 75 ml/min)

Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min) → 10:90 (15,5 min) → 10:90 (17,5 min)

Método D (=met. D):

Columna: Merck (Darmstadt, Alemania) Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm

15 Eluyente: ACN:H₂O+HCl conc. al 0,05% (caudal 25 ml/min)

Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Método E (=met. E)

Columna: Merck Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm

Eluyente: ACN:H₂O+HCl al 0,05% (caudal 25 ml/min)

20 Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

Método F (=met. F)

Columna: Agilent Prep-C18, 30 x 250 mm, 10 µm

Eluyente: ACN:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 75 ml/min)

Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

25 Las reacciones se realizaron en aparatos de reacción convencionales tales como matraces de una sola boca o de múltiples bocas, que, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con la necesidad, tenían una capacidad de 5 ml a 2000 ml y, según se requirió, se equiparon con un tabique de goma, tapón, condensador, agitador u otro equipo. A menos que se mencione otra cosa, todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de argón como gas protector y se agitaron con agitadores magnéticos. Las reacciones de microondas se realizaron en el Emrys Optimizer de Personal Chemistry en recipientes con una capacidad de 0,5 a 10 ml de acuerdo con las necesidades.

30 Disolventes tales como diclorometano, etanol, dimetilformamida, metanol, isopropanol y similares se adquirieron en forma de disolventes "secos" y también se usaron de esta manera en las reacciones, sin que se mencione explícitamente en cada caso.

35 Abreviaturas utilizadas:

abs. absoluto (a)

ACN acetonitrilo

Boc butoxicarbonilo

Ej. ejemplo

40 DCM diclorometano

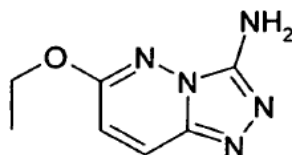
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	AE	acetato de etilo
5	equiv.	equivalentes
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	Base de Hünig	N,N-diisopropil-N-etilamina
10	Tr de LC-MS	tiempo de retención del compuesto en la corriente de iones de la cromatografía líquida
	LCUV/MS	cromatografía líquida ultravioleta/espectrometría de masas
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	MeOH	metanol
	MtB-éter	terc-butil metil éter
15	MO	microondas
	RF	reflujo
	TA	temperatura ambiente (de 20°C a 25°C)
	Tr	tiempo de retención
	TEA	triethylamina
20	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TOTU	tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]--N,N,N',N'-tetrametiluronio

Síntesis de las unidades estructurales de la "mitad occidental":

25 W1

W1.001

6-Etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina

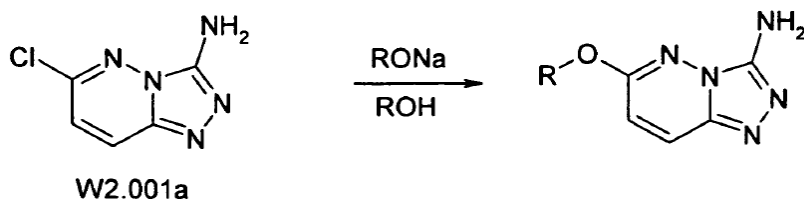


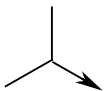
30 Se disolvió 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001a, 616 mg) en etanol absoluto (40 ml) y se mezcló con porciones de etóxido sódico sólido (990 mg). Después de agitar a 55°C durante 2 h, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 709 mg de producto bruto del compuesto deseado con suficiente pureza.

Tr de LC-MS: 0,51 min

[M+H]⁺: 180,1 (met. a)

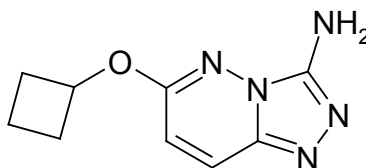
De manera análoga se sintetizaron:



Número	R	Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.002	metil-	0,22	166,1 (met. a)	W2.001a (100 mg); solución de metóxido sódico; producto: 95 mg
W1.003		0,69	194,1 (met. a)	W2.001a (100 mg); solución de isopropóxido sódico; producto: 84 mg

W1.004

6-Ciclobutoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



5

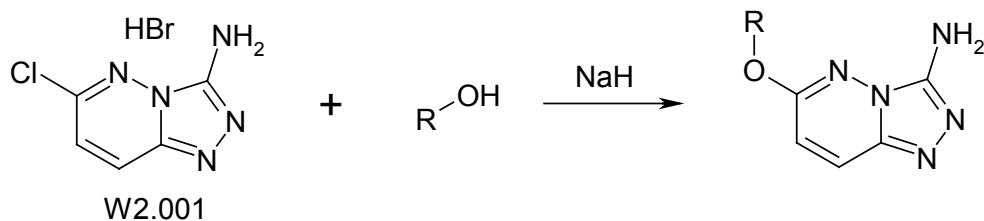
Se dispuso previamente ciclobutanol (2,43 ml) a TA con agitación y se enfrió casi a 0°C con un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla se mezcló con porciones de hidruro sódico (146 mg). La suspensión formada se calentó a 55°C durante 30 min y se mezcló con porciones de hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001, 200 mg), suspendido en ciclobutanol (5 ml). Después de agitar a 55°C durante 1,5 h, la mezcla se dejó en reposo a TA durante una noche y después se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 136 mg del compuesto del título en forma sólida.

10

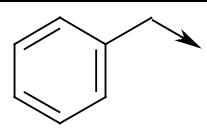
Tr de LC-MS: 0,82 min

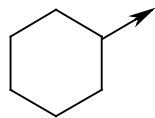
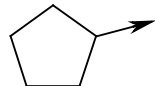
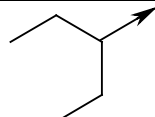
[M+H]⁺: 206,2 (met. a)

Las siguientes unidades se sintetizaron de forma análoga:



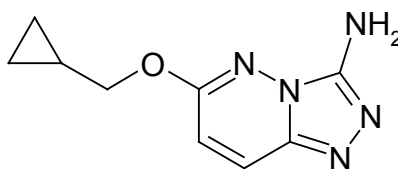
15

Número	R	Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.005		0,89 min	242,1 (met. a)	Se usó W2.001a (100 mg) disuelto en NMP; el producto bruto se purificó por cromatografía usando gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol; producto: 48 mg

W1.006		0,95 min	234,1 (met. a)	W2.001 (200 mg); el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (met. A); producto: 47 mg (sal de TFA)
W1.007		0,88 min	220,1 (met. a)	W2.001 (463 mg); el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (met. A); producto: 15 mg (sal de TFA)
W1.008		0,92 min	222,1 (met. a)	Se usó W2.001a (194 mg) suspendido en una mezcla de 10 ml de DMF y 5 ml de 3-pentanol; el producto bruto se purificó por cromatografía usando gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol; producto: 155 mg

W1.009

6-Ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina

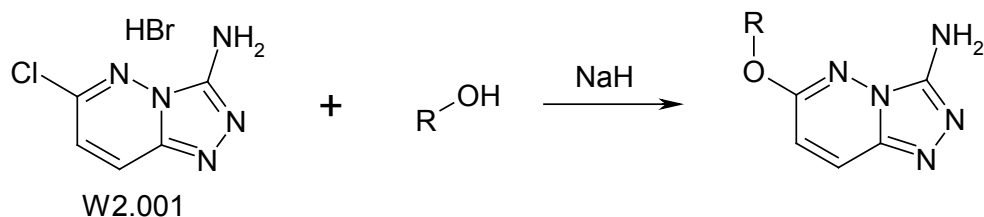


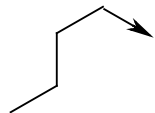
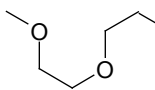
- 5 Se dispuso previamente ciclopropilmetanol (2,64 ml) en DMF (35 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (795 mg) y se agitó a 40°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 1,66 g) disuelto en DMF (35 ml). Después de 1 h, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo por agitación cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se trituró con MtB-éter, se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 720 mg del compuesto del título.
- 10

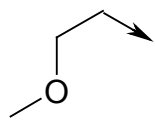
Tr de LC-MS: 0,80 min

[M+H]⁺: 206,1 (met. f)

Las siguientes unidades se sintetizaron de forma análoga:

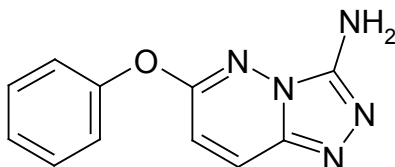


Número	R	Tr de LC-MS [min]	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.010		0,91	208,2 (met. a)	W2.001 (1,75 g); se agitó a 45°C durante 1,5 h; producto: 820 mg
W1.011		0,63	254,1 (met. a)	W2.001 (2,5 g); el producto bruto se purificó por medio de un cartucho de gel de sílice (120 g, gradiente; diclorometano al 0-20%/metanol en 60 min); producto: 1,08 g

W1.012		0,52	210,1 (met. a)	W2.001 (2,5 g); el producto bruto se purificó por medio de un cartucho de gel de sílice (40 g, gradiente; diclorometano al 0-20%/metanol en 60 min); producto: 1,04 g
--------	---	------	-------------------	--

W1.013

6-Fenoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



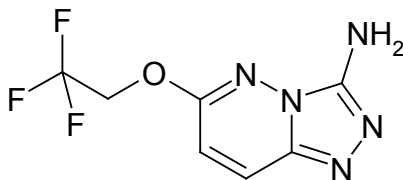
- 5 Se dispuso previamente hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 200 mg) disuelto en NMP (4 ml). Después, se introdujo fenóxido sódico (185 mg) a TA. Después de agitar a TA durante una hora, la reacción se completó con calentamiento a 55°C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre
- 10 gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título en forma sólida.

Tr de LC-MS: 0,80 min

[M+H]⁺: 228,1 (met. a)

W1.014

6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



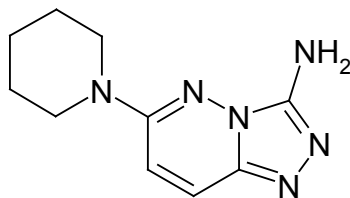
- 15 Se hicieron reaccionar 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml), hidruro sódico (86 mg) e hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001, 100 mg) de acuerdo con W1.004. Se obtuvieron 87 mg del compuesto del título en forma sólida.

Tr de LC-MS: 0,68 min

[M+H]⁺: 234,1 (met. a)

W1.020

6-Piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina

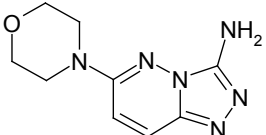


- 25 Se dispuso previamente hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 100 mg) en agua (1 ml) y se mezcló con piperidina (260 µl) con agitación. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y, después de enfriar, se liberó del disolvente. Posteriormente, la mezcla se mezcló con agua y el sólido formado se separó por filtración con succión y se secó. Las aguas madres se llevaron a sequedad y se mezclaron con una pequeña cantidad de agua. El sólido obtenido se separó por filtración con succión y se secó. Después, el filtrado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Las tres fracciones sólidas
- 30 resultantes se combinaron y dieron lugar a 56 mg del compuesto del título.

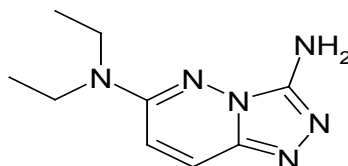
Tr de LC-MS: 0,77 min

[M+H]⁺: 219,1 (met. a)

De manera análoga se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.021		0,55 min	221,1 (met. a)	W2.001 (150 mg); se calentó a reflujo durante 5 h; el producto seco en bruto se mezcló con agua y se extrajo directamente con DCM. Producto: 81 mg

5 W1.022

N⁶*,N⁶*-Dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,6-diamina

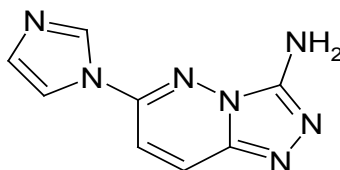
10 Se dispuso previamente hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 150 mg) en agua (5 ml) y se mezcló con dietilamina (814 µl) mientras se agitaba. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y después se añadió más cantidad de dietilamina (407 µl). Después de calentar a la temperatura de reflujo durante 12 h más, la mezcla se liberó del disolvente, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 67 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,72 min

[M+H]⁺: 207,1 (met. a)

15 W1.023

6-Imidazol-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



20 Se dispuso previamente (6-imidazol-1-ilpiridazin-3-il)hidrazina (500 mg) en una mezcla de ácido acético (4 ml) y agua (8 ml) con la adición de acetato sódico (232 mg) a TA mientras se agitaba. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se introdujo en porciones bromuro de cianógeno (330 mg). Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se hizo alcalina con una solución 10 M de hidróxido sódico y se extrajo repetidamente con AE. Las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título.

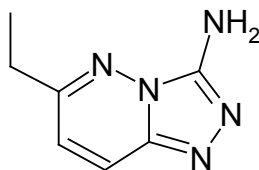
Aún estaba presente más cantidad de producto en la fase acuosa, que se liofilizó y se dejó en reposo.

25 Tr de LC-MS: 1,46 min

[M+H]⁺: 202,1 (met. d)

W1.025

6-Etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se dispuso previamente hidrocloreto de (6-etilpiridazin-3-il)hidrazina (2 g) en una mezcla de etanol (30 ml) y agua (6 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (2,4 g disueltos en 7,5 ml de etanol y 1,5 ml de agua). Después de agitar a TA durante una hora, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y, al día siguiente, se agitó durante 4 horas más. Después, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. C). Las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 830 mg del compuesto del título.

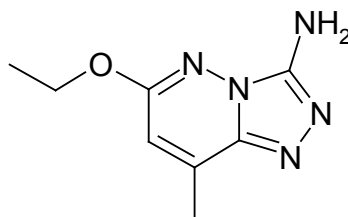
10 La fase acuosa de carbonato sódico se liofilizó de forma análoga, después se recogió con una pequeña cantidad de agua y se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 180 mg más del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,32 min

[M+H]⁺: 164,1 (met. a)

W1.030

15 6-Etoxi-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se disolvió trifluoroacetato de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002b; 50 mg) en etanol (3,5 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió gota a gota etóxido sódico mientras se enfriaba con hielo (25 mg disueltos en 1,5 ml de etanol). Después de agitar a TA durante 2,5 h, se calentó la mezcla a 60°C y, después de 2,5 h, se añadió un equivalente adicional de una solución de etóxido sódico. Después de dejar en reposo durante una noche, la mezcla se calentó de nuevo a 60°C, se añadieron dos equivalentes adicionales de una solución de etóxido sódico y la mezcla se agitó durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título.

25 Tr de LC-MS: 0,67 min

[M+H]⁺: 194,1 (met. a)

Alternativa:

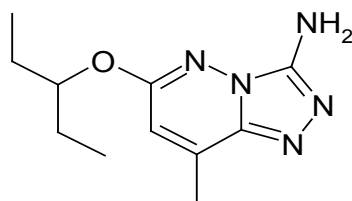
Se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 2,5 g) en etanol (50 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con etóxido sódico (3,86 g) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después, la mezcla se secó y el residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 0-20% en 40 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 1,76 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,48 min

[M+H]⁺: 194,1 (met. e)

W1.031

6-(1-Etilpropoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



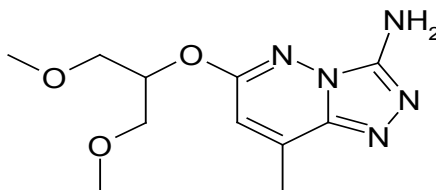
Se dispuso previamente 3-pentanol (10,2 ml) a TA con agitación y se enfrió casi a 0°C con un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla se mezcló con porciones de hidruro sódico (511 mg). La suspensión formada se calentó a 55°C durante 30 min y se mezcló con porciones de trifluoroacetato de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002b; 500 mg), suspendido en 3-pentanol (5 ml) y DMF (10 ml). Después de agitar a 55°C durante 1,5 h, la mezcla se dejó en reposo a TA durante una noche, la DMF se retiró bajo presión reducida y después el residuo se mezcló con agua y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A) y las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 198 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,24 min

[M+H]⁺: 236,2 (met. a)

W1.032

6-(2-Metoxi-1-metoximetiletoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



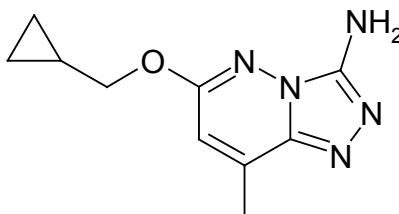
Se dispuso previamente 1,3-dimetoxipropan-2-ol (12,96 ml) en DMF (25 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (681 mg) y se agitó a 40°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 1,5 g), disuelto en DMF (25 ml) durante 20 min. Después de 1 h, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo por agitación cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se trituró con MtB-éter, se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 764 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,74 min

[M+H]⁺: 268,1 (met. a)

W1.033

6-Ciclopropilmetoxi-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



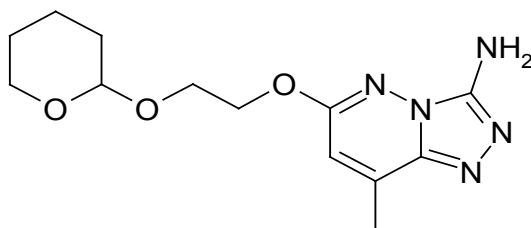
Se dispuso previamente ciclopropilmetanol (2,99 ml) en DMF (30 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (907 mg) y se agitó a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 2,0 g) en DMF (30 ml) y se añadió un equivalente de la solución de alcóxido. Después de agitar a 50°C durante una hora, se añadieron dos equivalentes adicionales de una solución de alcóxido y la mezcla se agitó adicionalmente a 50°C. Después, la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-10% en 40 min). Se obtuvieron 620 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,57 min

[M+H]⁺: 220,1 (met. b)

W1.034

8-Metil-6-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



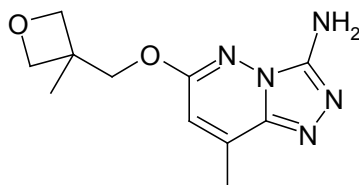
- Se dispuso previamente 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (3,85 ml) en DMF (25 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (681 mg) y se agitó a 40°C durante 0,5 h. Posteriormente, se añadió gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 1,5 g), disuelto en DMF (25 ml). Después de 40 min, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo por agitación cuatro veces con diclorometano. Para eliminar el exceso de alcohol, la mezcla se cromatografió primero a través de una columna corta de gel de sílice con MtB-éter y después con diclorometano/metanol 8:2. Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 678 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,88 min

[M+H]⁺: 294,1 (met. a)

W1.035

8-Metil-6-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- Se dispuso previamente (3-metiloxetan-3-il)metanol (1,74 g) en DMF (30 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (408 mg) y se agitó a 45°C durante 0,5 h. Posteriormente, se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 1,5 g) en DMF (30 ml) y se añadió un equivalente de la solución de alcóxido (10 ml). Después de agitar a 45°C durante 30 min, se añadieron 0,5 equivalentes más de una solución de alcóxido, seguido de 0,5 equiv., cada uno después de 30 y 60 min más. Después, la mezcla se mezcló con agua y la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 758 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,49 min

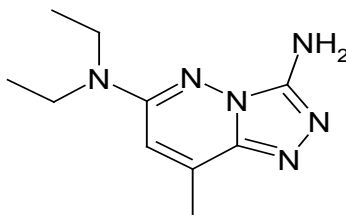
[M+H]⁺: 250,1 (met. b)

De manera análoga se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.036		0,57 min	264,1 (met. b)	W2.002 (1 g); producto: 550 mg
W1.037		0,62 min	222,1 (met. a)	W2.002 (1 g); producto: 605 mg

W1.040

N*6*,N*6*-Dietil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



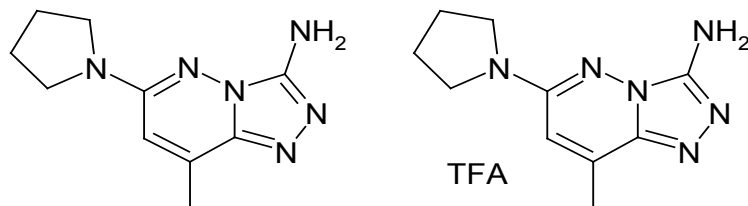
- 5 Se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 250 mg) en DMF abs. (2 ml) y se mezcló con dietilamina (7 ml). Después, la mezcla de reacción se puso en un bloque de calentamiento a 80°C con agitación durante 11 días. Después, el disolvente se eliminó y el residuo se mezcló con una pequeña cantidad de agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A) y las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,70 min

[M+H]⁺: 221,2 (met. b)

W1.041 y W1.041a

- 15 8-Metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y trifluoroacetato de 8-metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 20 Se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 250 mg) en DMF abs. (2 ml) y se mezcló con pirrolidina (2 ml). Después, la mezcla de reacción se puso en el bloque de calentamiento a 80°C con agitación durante 1,5 h. Posteriormente, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con una pequeña cantidad de agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Cuando el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%, precipitó un sólido, que se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 40 mg de 8-metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina. Las aguas madres se purificaron por medio de HPLC preparativa (met. A), y las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 11 mg de 8-metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

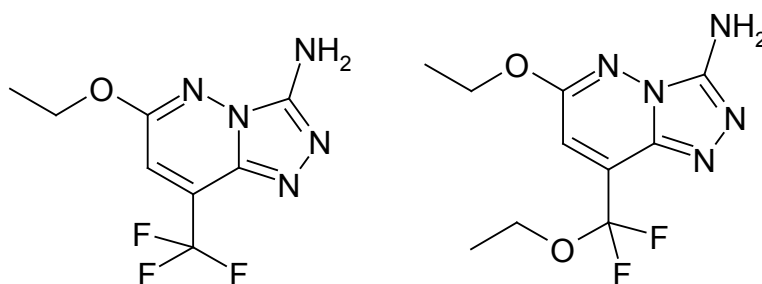
8-Metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina

Tr de LC-MS: 0,76 min

[M+H]⁺: 219,1 (met. b)

- 30 W1.045 y W1.046

6-Etoxi-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y 6-etoxi-8-(etoxidifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se dispuso previamente 6-cloro-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.004; 65 mg) en etanol (6 ml) y se mezcló con etóxido sódico (21 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se mezcló con agua y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (met. E). Las fracciones que contenían el producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetoneitrilo, se ajustaron a un valor de pH de 9 con hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 15 mg de 6-etoxi-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y 23 mg de 6-etoxi-8-(etoxidifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina.

6-Etoxi-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, W1.045

Tr de LC-MS: 0,70 min

[M+H]⁺: 248,1 (met. b)

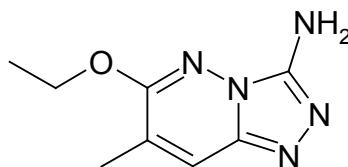
6-Etoxi-8-(etoxidifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, W1.046

Tr de LC-MS: 0,82 min

[M+H]⁺: 272,2 (met. b)

W1.050

6-Etoxi-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



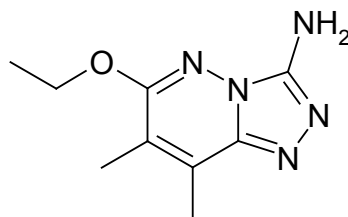
Se disolvió 6-cloro-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.005; 1 g) en etanol (50 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con etóxido sódico (2,2 g) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después, la mezcla se secó y el residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 0-20% en 40 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 480 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,07

[M+H]⁺: 194,1 (met. d)

W1.055

6-Etoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006; 4 g) en etanol (120 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con etóxido sódico (5,86 g) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después, la mezcla se secó y el residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 0-20% en 40 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a

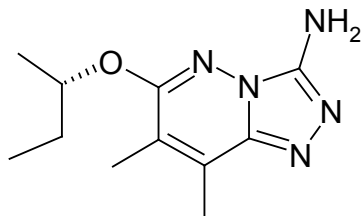
sequedad. Se obtuvieron 3,24 g del compuesto del título, que aún contenía cantidades residuales de diclorometano.

Tr de LC-MS: 0,53 min

[M+H]⁺: 208,1 (met. b)

W1.056

6-((S)-sec-Butoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



5

Se dispuso previamente (S)-butan-2-ol (1,7 ml) a TA con agitación y se enfrió casi a 0°C con un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla se mezcló con porciones de hidruro sódico (85 mg). La suspensión formada se calentó a 55°C durante 1,5 h y después se mezcló con porciones de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 100 mg), suspendida en (S)-butan-2-ol (2 ml) y DMF (2 ml). Después de agitar a 55°C durante 1 h, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se aislaron 105 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

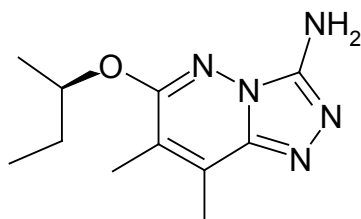
10

Tr de LC-MS: 0,81 min

[M+H]⁺: 236,2 (met. b)

W1.057

15 6-((R)-sec-Butoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se desprotonó (R)-butan-2-ol (0,5 ml) de manera análoga a W1.056 con hidruro sódico (85 mg), se hizo reaccionar con 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 100 mg), suspendida en DMF (2 ml), y se elaboró. Se aislaron 75 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

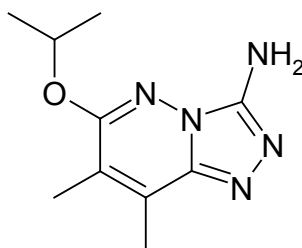
20

Tr de LC-MS: 0,81 min

[M+H]⁺: 236,2 (met. b)

W1.058

6-Isopropoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



25

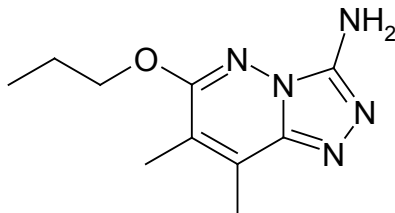
Se desprotonó isopropanol (27 ml) de manera análoga a W1.056 con hidruro sódico (1,3 g), se hizo reaccionar con 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 1 g), disuelta en isopropanol (10 ml) y DMF (10 ml), y se elaboró. Se aislaron 847 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

Tr de LC-MS: 0,74 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

W1.059

7,8-Dimetil-6-propoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



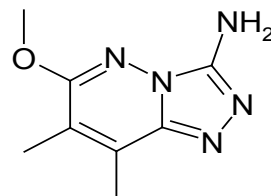
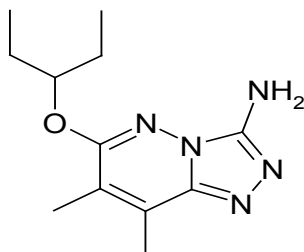
- 5 Se desprotonó 1-propanol (28 ml) de manera análoga a W1.056 con hidruro sódico (1,3 g), se hizo reaccionar con 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 1 g), disuelta en 1-propanol (10 ml) y DMF (10 ml), y se elaboró. Se aislaron 647 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

Tr de LC-MS: 0,75 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

W1.060 y W1.061

- 10 6-(1-Etilpropoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y 6-metoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 15 Se dispuso previamente 3-pentanol (1,5 ml) a TA con agitación y se enfrió casi a 0°C con un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla se mezcló con porciones de hidruro sódico (117 mg). La suspensión formada se calentó a 55°C durante 1,5 h y después se mezcló con porciones de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 100 mg), suspendida en 3-pentanol (1 ml) y DMF (1,5 ml). Después de agitar a 55°C durante 2 h, la mezcla se dejó en reposo a TA durante una noche, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A) y las
- 20 fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 79 mg de 6-(1-etilpropoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y 10 mg de 6-metoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, que se formaron en la mezcla de reacción como resultado de la contaminación con
- 25 metanol.

6-(1-Etilpropoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, W1.060

Tr de LC-MS: 1,30 min

[M+H]⁺: 250,2 (met. a)

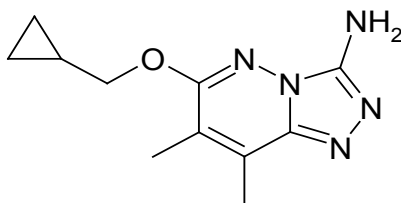
6-Metoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, W1.061

Tr de LC-MS: 0,88 min

[M+H]⁺: 194,1 (met. a)

- 30 W1.062

6-Ciclopropilmetoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



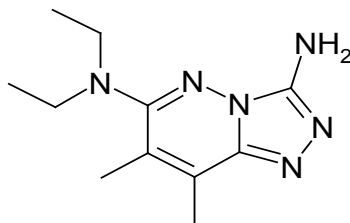
Se dispuso previamente ciclopropilmetanol (2,84 ml) en DMF (20 ml), se mezcló en una atmósfera de argón con hidruro sódico (862 mg) y se agitó a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se añadieron hidrobromuro de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006, 2 g), disuelto en DMF (20 ml), y un equivalente de la solución de alcóxido. Después de agitar a 50°C durante una hora, se añadieron dos equivalentes adicionales de una solución de alcóxido y la mezcla se agitó adicionalmente a 50°C. Después, la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-10% en 40 min). Se obtuvieron 625 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,62 min

[M+H]⁺: 234,1 (met. b)

W1.065

N*6*,N*6*-Dietil-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,6-diamina



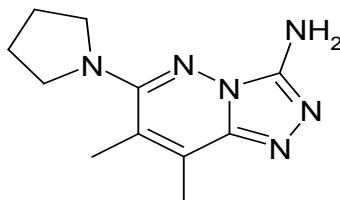
Se cargaron inicialmente dos porciones de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 800 mg y 650 mg divididos entre 2 recipientes para microondas), cada una disuelta en 12 ml de dietilamina y se mezclaron con hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (150 µl). Posteriormente, se pusieron en el microondas a 180°C durante 4 h. Con el fin de completar la reacción, se pusieron de nuevo en el microondas a 180°C durante 4 h y después se dejaron en reposo durante una noche. Las dos mezclas de reacción se combinaron en un matraz de fondo redondo y se secaron. El residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. F) y las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 900 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,77 min

[M+H]⁺: 235,2 (met. b)

W1.066

7,8-Dimetil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



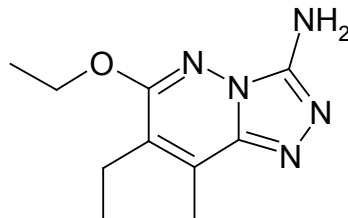
Se dispuso previamente 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006a, 500 mg) en pirrolidina (5 ml) a TA mientras se agitaba. Después, la mezcla se calentó a 65°C durante 4 h. Después, la pirrolidina se retiró y el residuo se recogió con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 438 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,72 min

[M+H]⁺: 233,2 (met. b)

W1.070

6-Etoxi-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



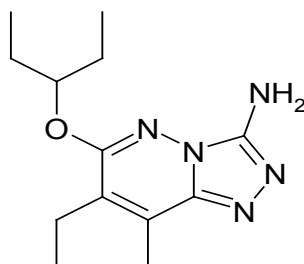
- 5 Se dispuso previamente 6-cloro-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.007; 380 mg) en etanol (45 ml) a TA mientras se agitaba, se mezcló con etóxido sódico (244 mg) y se calentó a 55°C durante 3 h. Después, se añadió un equivalente adicional de etóxido sódico y la mezcla se agitó una vez más a 55°C durante 3 h. Después de dejarla en reposo durante el fin de semana, la mezcla se secó y el residuo se recogió con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 387 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,76 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

W1.071

7-Etil-6-(1-etilpropoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



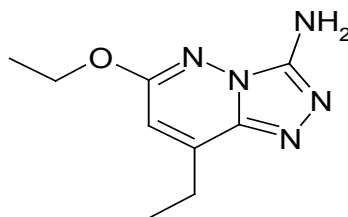
- 15 Se dispuso previamente 3-pentanol (2,5 ml) a TA con agitación. Después, se añadió hidruro sódico (91 mg) mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar a 55°C durante 2,5 h, se añadió gota a gota 6-cloro-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.007; 120 mg), disuelta en 3-pentanol (2 ml) y DMF (4 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se dejó en reposo a TA durante una noche y la mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano y después se extrajo tres veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 126 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,90 min

[M+H]⁺: 264,2 (met. b)

W1.075

6-Etoxi-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 25 Se disolvió 6-cloro-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.003; 700 mg) en etanol (100 ml) mientras se agitaba. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (724 mg) y se agitó a TA durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se calentó a 45°C durante 3 h. Después de que se retirara el disolvente, el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se

30

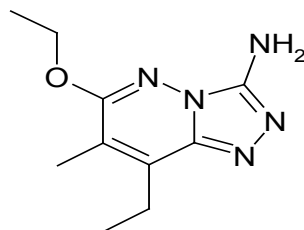
obtuvieron 670 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,64 min

[M+H]⁺: 208,2 (met. b)

W1.076

6-Etoxi-8-etil-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



5

Se disolvió 6-cloro-8-etil-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.008, 273 mg) en etanol abs. (20 ml) mientras se agitaba. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (176 mg) y se agitó a TA durante 3,5 h. Después de dejar en reposo durante el fin de semana, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 230 mg del compuesto del título.

10

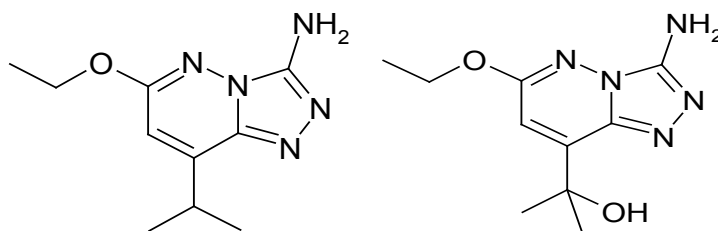
Tr de LC-MS: 0,75 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

W1.080 y W1.081

6-Etoxi-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina y 2-(3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)-propan-2-ol

15



Se dispuso previamente 6-cloro-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.009, 77 mg) en etanol (8 ml) mientras se agitaba a TA y se mezcló con etóxido sódico (50 mg). Después de agitar durante 4,5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se eliminó el disolvente. El residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 52 mg de los compuestos del título en forma de una mezcla (de acuerdo con ¹H RMN, ~70:30 en favor de 6-etoxi-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina).

20

6-Etoxi-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina, W1.080

Tr de LC-MS: 0,76 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

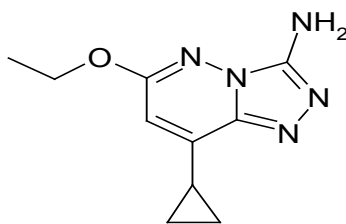
2-(3-Amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)propan-2-ol, W1.081

Tr de LC-MS: 0,40 min

[M+H]⁺: 238,1 (met. b)

W1.082

8-Ciclopropil-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



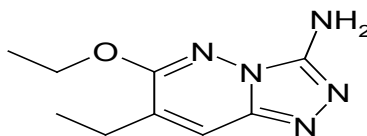
Se dispuso previamente 6-cloro-8-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.010, 77 mg) en etanol (10 ml) mientras se agitaba a TA y se mezcló con etóxido sódico (67 mg). Después de agitar durante 4,5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se eliminó el disolvente. El residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,71 min

[M+H]⁺: 220,2 (met. b)

W1.085

10 6-Etoxi-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



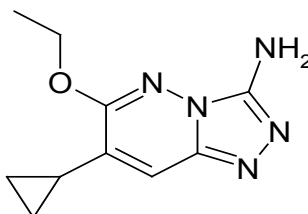
Se hizo reaccionar sal de trifluoroacetato de 6-cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.011, 82 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.075. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,69 min

[M+H]⁺: 208,2 (met. b)

15 W1.086

7-Ciclopropil-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



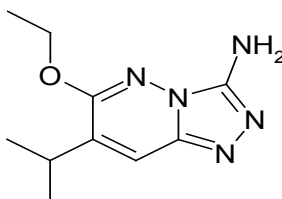
Se hizo reaccionar 6-cloro-7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.012, 30 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.075. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título.

20 Tr de LC-MS: 0,70 min

[M+H]⁺: 220,2 (met. b)

W1.087

6-Etoxi-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se hizo reaccionar 6-cloro-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.013, 30 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.075. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título.

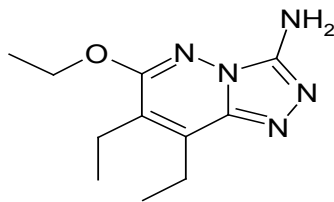
25

Tr de LC-MS: 0,76 min

[M+H]⁺: 222,2 (met. b)

W1.090

6-Etoxi-7,8-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



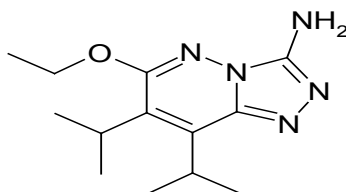
- 5 Se disolvió 6-cloro-7,8-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.014, 0,1 g) en etanol (13 ml) mientras se agitaba y permanecía en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (61 mg), se agitó a TA durante 1 h y después a 55°C durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 2 equivalentes más de etóxido sódico y la mezcla se agitó a 55°C durante 4,5 h. Después de que se añadiera 1 equivalente más de etóxido sódico, la mezcla se agitó a 55°C durante 2,5 h y se dejó en reposo durante el fin de semana. Después, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,80 min

[M+H]⁺: 236,2 (met. b)

W1.091

6-Etoxi-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



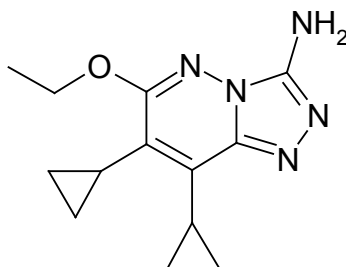
- 15 Se disolvió 6-cloro-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.015, 0,1 g) en etanol (15 ml) mientras se agitaba y permanecía en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (110 mg), se agitó a TA durante 1 h y después a 55°C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y se agitó de nuevo a 55°C durante 7,5 h. Después, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,90 min

[M+H]⁺: 264,2 (met. b)

W1.092

25 7,8-Diciclopropil-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



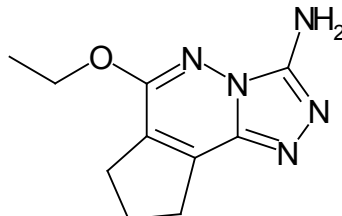
- 30 Se disolvió 6-cloro-7,8-diciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.016, 0,1 g) en etanol (20 ml) mientras se agitaba y permanecía en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (110 mg), se agitó a TA durante 1 h y después a 55°C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se calentó a reflujo durante 7,5 h. Después de dejar en reposo durante el fin de semana, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,84 min

[M+H]⁺: 260,2 (met. b)

W1.095

6-Etoxi-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



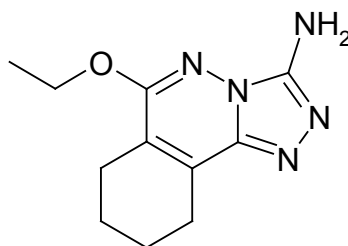
- 5 Se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.017, 1,0 g) en etanol (50 ml) mientras se agitaba y permanecía en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (1,41 g) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de que se retirara el disolvente, el residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 0-20% en 60 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 662 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,56

[M+H]⁺: 220,1 (met. b)

W1.096

6-Etoxi-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-ilamina



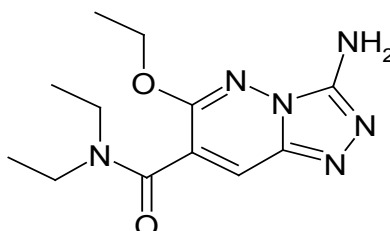
- 15 Se disolvió 6-cloro-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-ilamina (W2.018, 1,0 g) en etanol (50 ml) mientras se agitaba y permanecía en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se mezcló con etóxido sódico (1,34 g) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de que se retirara el disolvente, el residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 0-20% en 40 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 491 mg del compuesto del título.

20 Tr de LC-MS: 0,95

[M+H]⁺: 234,1 (met. a)

W1.100

Dietilamida de ácido 3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico



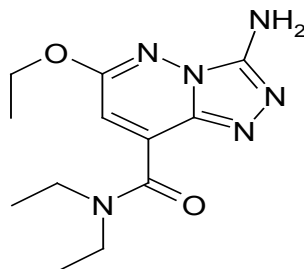
- 25 Se dispuso previamente dietilamida de ácido 3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico (W2.019, 50 mg) en etanol (5 ml) y se mezcló con etóxido sódico (28 mg) mientras se agitaba. Después de agitar durante 7 h a TA y dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,00 min

[M+H]⁺: 279,2 (met. b)

W1.101

Dietilamida de ácido 3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico



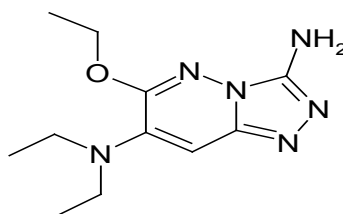
5 Se preparó dietilamida de ácido 3-amino-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico (W2.020, 50 mg) de manera análoga a W1.100. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,04 min

[M+H]⁺: 279,2 (met. b)

W1.102

6-Etoxi-N*7*,N*7*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina



10 Se dispuso previamente 6-cloro-N*7*,N*7*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina (W2.021, 38 mg) en etanol (7 ml) y se mezcló con etóxido sódico (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después, se agitó a 45°C durante 2 h más. Posteriormente, la mezcla se llevó a sequedad, el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con AE y las fases de AE combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma un producto bruto, que estaba lo suficientemente limpio para la siguiente reacción.

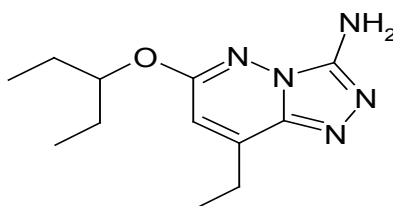
15

Tr de LC-MS: 1,13 min

[M+H]⁺: 251,2 (met. a)

W1.105

8-Etil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



20 Se dispuso previamente 3-pentanol (1,2 ml) a TA con agitación. Después, se añadió hidruro sódico (77 mg) mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar a 55°C durante 2,5 h, se añadió gota a gota 6-cloro-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.003, 60 mg), disuelta en 3-pentanol (1,5 ml) y DMF (4 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó en reposo a TA durante una noche, se mezcló con agua y diclorometano y después se extrajo tres veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 70 mg del compuesto del título.

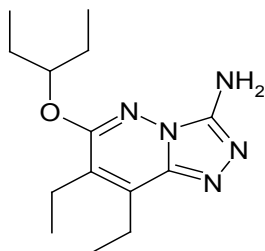
25

Tr de LC-MS: 0,87 min

[M+H]⁺: 250,2 (met. b)

W1.106

7,8-Dietil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



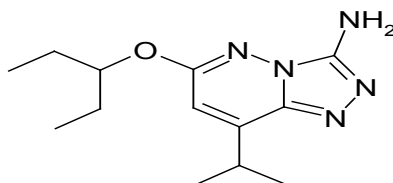
Se hizo reaccionar 6-cloro-7,8-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.014, 100 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.075. Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,93 min

[M+H]⁺: 278,2 (met. b)

5 W1.107

6-(1-Etilpropoxi)-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



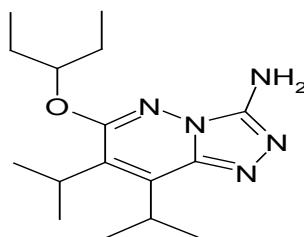
10 Se hizo reaccionar 6-cloro-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.009, 80 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.075. Después, el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A) y las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,91 min

[M+H]⁺: 264,2 (met. b)

15 W1.108

6-(1-Etilpropoxi)-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



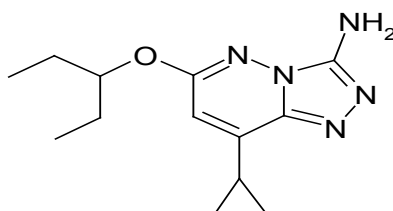
Se hizo reaccionar 6-cloro-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.015, 100 mg), se elaboró y se purificó de manera análoga a W1.107. Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título.

20 Tr de LC-MS: 1,01 min

[M+H]⁺: 306,3 (met. b)

W1.109

8-Ciclopropil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



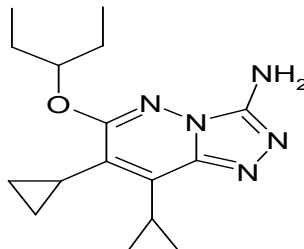
Se hizo reaccionar 6-cloro-8-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.010, 100 mg), se elaboró y se purificó de manera análoga a W1.107. Se obtuvieron 74 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,89 min

[M+H]⁺: 262,2 (met. b)

W1.110

5 7,8-Diciclopropil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



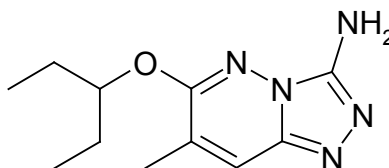
Se hizo reaccionar 6-cloro-7,8-diciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.016, 100 mg), se elaboró y se purificó de manera análoga a W1.107. Se obtuvieron 35 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,95 min

[M+H]⁺: 302,2 (met. b)

10 W1.111

6-(1-Etilpropoxi)-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



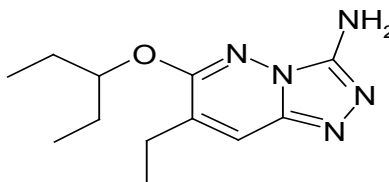
Se dispuso previamente 3-pentanol (30 ml) en una atmósfera de argón, se mezcló con hidruro sódico (1,48 g) y se agitó a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió lentamente gota a gota 6-cloro-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.005, 1,88 g), disuelta en 3-pentanol (130 ml) y DMF (60 ml), durante 1 h. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando un cartucho de 80 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 0-10% en 40 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 1,25 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,60 min

[M+H]⁺: 236,1 (met. e)

W1.112

7-Etil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



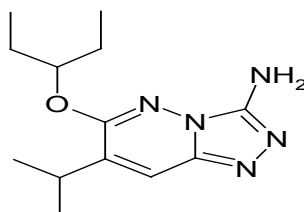
25 Se hizo reaccionar 6-cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.011, 150 mg), se elaboró y se purificó de manera análoga a W1.107. Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,87 min

[M+H]⁺: 250,2 (met. b)

W1.113

6-(1-Etilpropoxi)-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



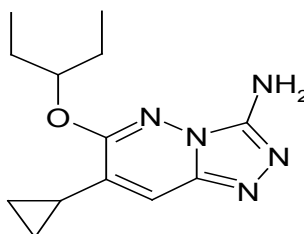
Se hizo reaccionar 6-cloro-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.013, 100 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.071. Se obtuvieron 132 mg del compuesto del título, que aún estaba contaminado con una pequeña cantidad de DMF.

5 Tr de LC-MS: 0,90 min

[M+H]⁺: 264,2 (met. b)

W1.114

7-Ciclopropil-6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



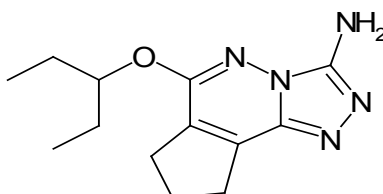
10 Se hizo reaccionar 6-cloro-7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.012, 100 mg) y se elaboró de manera análoga a W1.071. Se obtuvieron 116 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,87 min

[M+H]⁺: 262,2 (met. b)

W1.115

6-(1-Etilpropoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



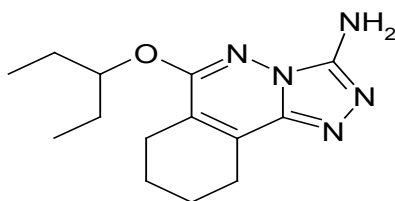
15 Se dispuso previamente 3-pentanol (20 ml) en una atmósfera de argón, se mezcló con hidruro sódico (991 mg) y se agitó a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió lentamente gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.017, 2,0 g), disuelto en 3-pentanol (20 ml) y DMF (100 ml), durante 1 h. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 0-10% de en 50 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 1,04 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,82 min

[M+H]⁺: 262,1 (met. e)

W1.116

25 6-(1-Etilpropoxi)-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-ilamina



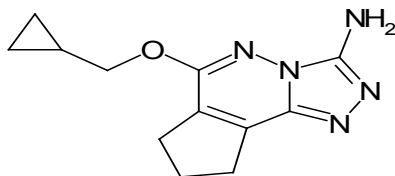
Se dispuso previamente 3-pentanol (20 ml) en una atmósfera de argón, se mezcló con hidruro sódico (946 mg) y se agitó a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió lentamente gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-ilamina (W2.018, 1,88 g), disuelto en 3-pentanol (20 ml) y DMF (100 ml), durante 1 h. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 0-10% en 50 min). Las fracciones de producto limpias se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 0,8 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,15 min

[M+H]⁺: 276,1 (met. a)

W1.120

6-Ciclopropilmetoxi-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



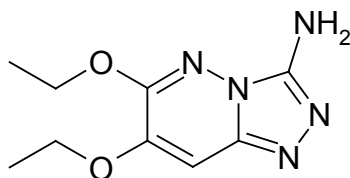
Se dispuso previamente ciclopropilmetanol (1,78 ml) en DMF (25 ml), se mezcló con hidruro sódico (541 mg) en una atmósfera de argón y se agitó a 45°C durante 0,5 h. Posteriormente, se disolvió hidrobromuro de 6-cloro-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.017, 1,31 g) en DMF (20 ml) y se añadieron en porciones 11,25 ml de la solución de alcóxido a 45°C durante 90 min. Después, la mezcla se agitó a 45°C durante otra hora. Después de añadir una pequeña cantidad de agua, la mezcla se llevó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 528 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,63 min

[M+H]⁺: 246,1 (met. b)

W1.125

6,7-Dietoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



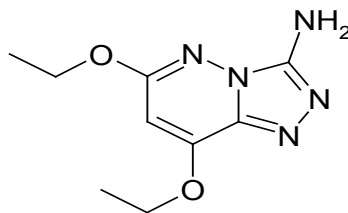
Se dispuso previamente (5,6-dietoxi-piridazin-3-il)hidrazina (W3.120; 50 mg) en una mezcla de etanol (3,5 ml) y agua (0,75 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (55 mg, disuelto en 0,75 ml de etanol y 0,15 ml de agua). Después de agitar durante 7 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se añadieron 2 equivalentes más de bromuro de cianógeno, disuelto en 0,75 ml de etanol y 0,15 ml de agua, y la mezcla se agitó adicionalmente a TA durante 4 h y después a 55°C durante 8 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Después se alcalinizó con una solución saturada de carbonato potásico, y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se hicieron alcalinas con una solución saturada de carbonato potásico y se extrajeron cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 36 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,54 min

[M+H]⁺: 224,2 (met. b)

W1.126

6,8-Dietoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



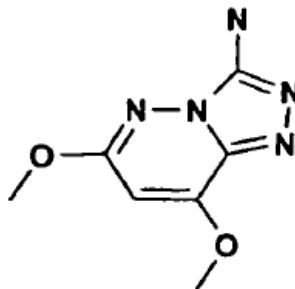
5 Se disolvió 6-cloro-8-metanosulfonil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.132; 60 mg, 0,24 mmol) en etanol (5 ml), se añadió etóxido sódico (500 µl, al 21% en etanol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol). Rendimiento: 54 mg

Tr de LC-MS: 0,52 min

[M+H]⁺: 224,1 (met. b)

W1.127

6,8-Dimetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



10 Se disolvió 6-cloro-8-metanosulfonil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.126; 100 mg, 0,40 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió metóxido sódico (0,75 ml, 4,04 mmol). Se calentó la mezcla durante 3 h a reflujo, después se concentró y el residuo se disolvió en agua y se ajustó un pH de 6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo remanente se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol). Rendimiento: 30 mg

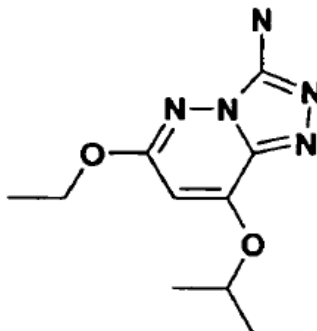
15

Tr de LC-MS: 0,14 min

[M+H]⁺: 196,1 (met. b)

W1.128

6-Etoxi-8-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



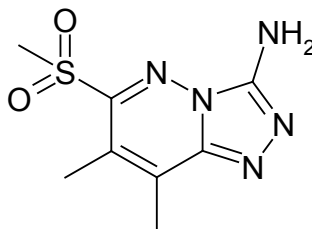
20 Se disolvió 6,8-dietoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.126; 80 mg, 0,358 mmol) en isopropanol (10 ml) y se añadió isopropóxido sódico (297 mg). Se calentó la mezcla durante 1 h a 85°C, se concentró y el residuo se disolvió en agua y se ajustó un pH de 6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo remanente se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol). Rendimiento: 58 mg

25 Tr de LC-MS: 0,58 min

[M+H]⁺: 238,2 (met. b)

W1.130

6-Metanosulfonyl-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 5 Se disolvieron hidrobromuro de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006; 1,0 g) y sulfonato sódico (916 mg) en DMF (6 ml) y la mezcla se agitó en un microondas a 150°C durante 45 min. Después de que se retirara el disolvente, el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,33 min

[M+H]⁺: 242,1 (met. b)

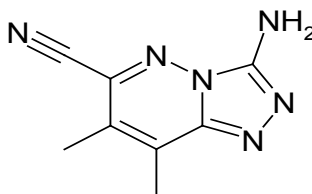
De manera análoga se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.131		0,20 min	175,1 (met. b)	W2.002; 5,1 g, sulfonato (4,9 g); 7 h a 100°C; producto: 6,3 g

10

W1.135

3-Amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carbonitrilo



- 15 Se disolvió 6-metanosulfonyl-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.130; 1,0 g) en DMF (30 ml) y se mezcló con cianuro potásico (405 mg). Después de agitar a 100°C durante 1 h, la mezcla se llevó a sequedad. El residuo se agitó en AE y se cromatografió con AE usando una columna corta de gel de sílice. Las fracciones se concentraron por evaporación rotatoria. Se obtuvieron 560 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,27 min

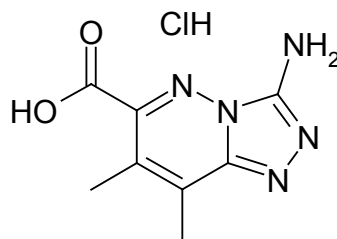
[M+H]⁺: 189,1 (met. b)

- 20 De manera análoga se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.136		0,20 min	175,1 (met. b)	W1.131; 6,3 g, KCN (2,7 g); 7 h a 100°C; producto: 870 mg

W1.140

Hidrocloruro de ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico



- 5 Se mezcló 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carbonitrilo (W1.135; 600 mg) con ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y se mantuvo a reflujo durante 5 h. Posteriormente, se retiró el ácido clorhídrico y el residuo se recogió con agua y se liofilizó. Se obtuvieron 790 mg del compuesto del título, que tenía suficiente pureza para la siguiente reacción.

Tr de LC-MS: 0,19 min

[M+H]⁺: 189,1 (met. c)

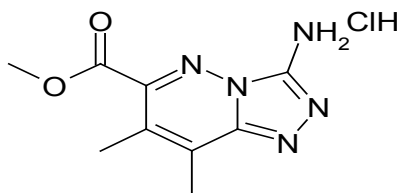
De manera análoga se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.41		0,11 min	194,1 (met. b)	W1.136: 860 mg; HCl (30 ml); 2 h RF; producto: 1,7 g

10

W1.145

Hidrocloruro de 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



- 15 Se disolvió hidrocloruro de ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.140; 780 mg) en metanol (40 ml), se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (1,9 ml) y después la mezcla se agitó a 65°C. Después de 2,5 h, la mezcla se llevó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 602 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,37 min

[M+H]⁺: 222,1 (met. b)

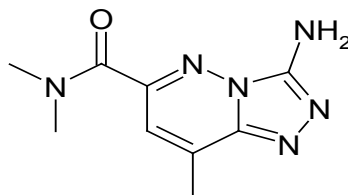
De manera análoga se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.146		0,20 min	208,1 (met. b)	W1.141: 600 mg; cloruro de tionilo (1,53 ml); 1,5 h 65°C; producto: 429 mg

20

W1.150

Dimetilamida de ácido 3-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico



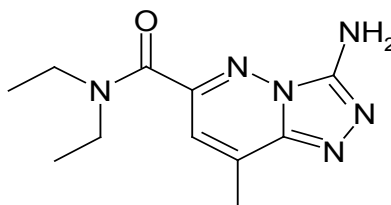
5 Se disolvió éster metílico de ácido 3-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.146; 210 mg) en metanol (4 ml), se enfrió a 0°C, se mezcló lentamente gota a gota con dimetilamina (2,02 ml; 2 M en THF) y se agitó a 0°C. Después de 3 h, se añadieron 5 equivalentes más de una solución de dimetilamina y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 h. Después de dejar en reposo durante una noche, se añadieron 5 equivalentes más de una solución de dimetilamina y la mezcla se agitó a 40°C durante 8 h más. Después de dejar en reposo de nuevo durante una noche, se añadieron 5 equivalentes más de una solución de dimetilamina y después la mezcla se agitó a 100°C en un microondas durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,13 min

[M+H]⁺: 221,1 (met. b)

W1.152

Dietilamida de ácido 3-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico



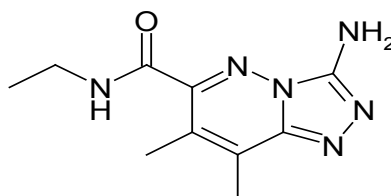
15 Se disolvió hidrocloreto de ácido 3-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.141; 300 mg) en DMF (6 ml) y se mezcló con tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU; 429 mg) y dietilamina (573 mg). Después de 2 h, se eliminó la DMF y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). El producto se recogió con agua y se liofilizó. Con el fin de retirar la dietilamina residual, la mezcla se cromatografió usando una columna corta (95:5 de diclorometano/metanol). Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título, que aún estaba contaminado con dietilamina.

Tr de LC-MS: 0,40 min

[M+H]⁺: 249,1 (met. b)

W1.154

Etilamida de ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico

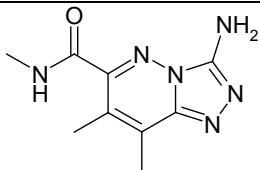
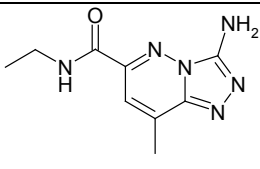
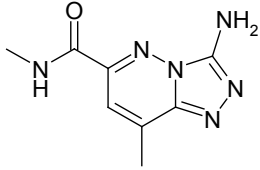


30 Se disolvió hidrocloreto de éster metílico de ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.145; 200 mg) en metanol, se enfrió a 0°C, se mezcló lentamente gota a gota con etilamina (1,81 ml; 2 M en THF) y se agitó a 0°C durante 6 h. Después se añadió un equivalente adicional de etilamina y la mezcla se dejó en reposo a TA durante el fin de semana. Posteriormente, la mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 149 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,21 min

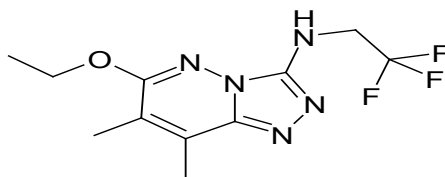
[M+H]⁺: 235,1 (met. b)

De manera análoga se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.155		0,58 min	221,1 (met. c)	W1.145: 200 mg; metilamina (2 M en THF); producto: 113 mg
W1.156		0,28 min	221,1 (met. b)	W1.146: 210 mg; etilamina (4,7 equiv.; 2 M en THF); producto: 164 mg
W1.157		0,16 min	207,1 (met. b)	W1.146: 225 mg; metilamina (4,7 equiv.; 2 M en THF); producto: 113 mg

W1.165

(6-Etoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(2,2,2-trifluoroetil)amina

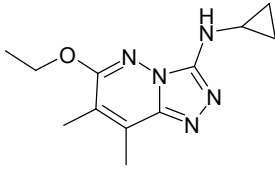
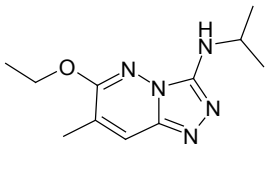


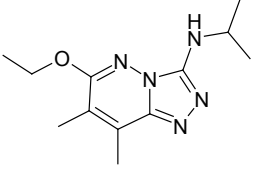
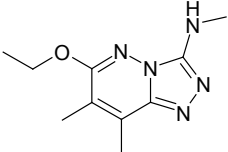
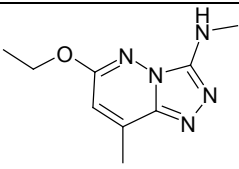
- 5 Se dispuso previamente (6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(2,2,2-trifluoroetil)amina (W2.150; 330 mg) en etanol (25 ml) y se mezcló con etóxido sódico (90 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h, después se añadió etóxido sódico adicional (10 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente a 50°C durante 3 h. Después de dejar en reposo durante una noche, la mezcla se mezcló con agua y se llevó a sequedad. El residuo se recogió en AE y se lavó tres veces con agua. La fase de AE se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se
- 10 obtuvieron 340 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,82 min

[M+H]⁺: 290,2 (met. b)

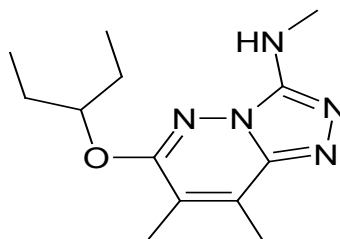
De manera análoga se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.166		0,75 min	248,2 (met. b)	W2.166; 690 mg; producto: 508 mg
W1.167		0,73 min	236,2 (met. b)	W2.167; 500 mg; producto: 380 mg

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.168		0,78 min	250,2 (met. b)	W2.168; 78 mg; producto: 57 mg
W1.169		0,71 min	222,2 (met. b)	W2.169; 50 mg; producto: 27 mg
W1.170		0,49 min	208,2 (met. b)	W2.170; 105 mg; producto: 70 mg

W1.175

[6-(1-Etilpropoxi)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metilamina

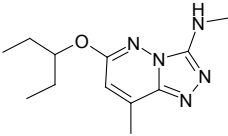


- 5 Se dispuso previamente 3-pentanol (1,2 ml) a TA con agitación. Después, se añadió hidruro sódico (77 mg) mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar a 55°C durante 3 h, se añadió gota a gota (6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamina (W2.169; 50 mg), disuelta en 3-pentanol (1 ml) y DMF (2 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó en reposo a TA durante una noche, se mezcló con agua y diclorometano y después se extrajo tres veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título.

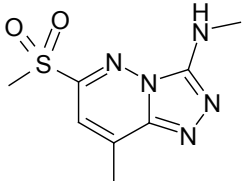
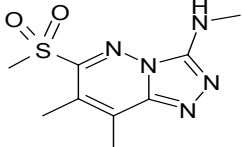
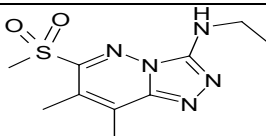
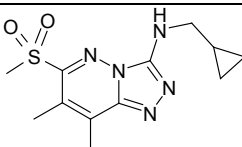
Tr de LC-MS: 0,86 min

[M+H]⁺: 264,2 (met. b)

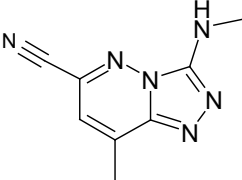
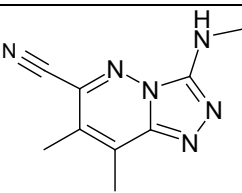
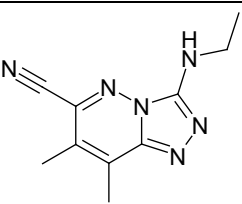
De manera análoga se preparó:

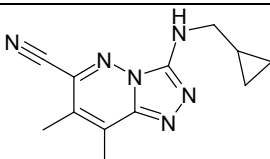
Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.176		0,82 min	250,2 (met. b)	W2.170; 105 mg; producto: 60 mg

De manera análoga a W1.130 se prepararon:

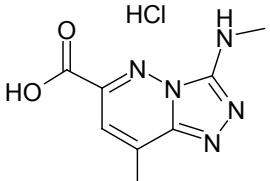
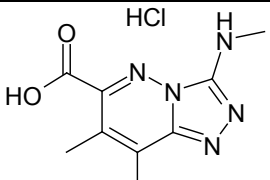
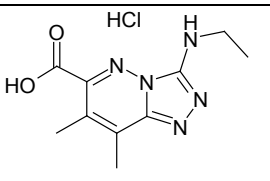
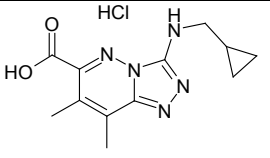
Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.189		0,24 min	242,1 (met. b)	W2.170; 7,73 g, producto: 6,22 g
W1.190		0,43 min	256,0 (met. b)	W2.169; 7,08 g; producto: 4,84 g
W1.191		0,51 min	270,1 (met. b)	W2.191; 7,89 g; producto: 5,38 g
W1.192		0,60 min	296,1 (met. b)	W2.192; 9,44 g; producto: 5,45 g

De manera análoga a W1.135 se prepararon:

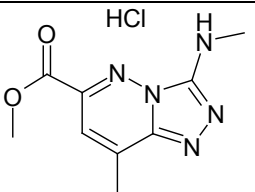
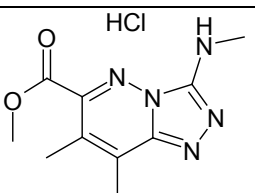
Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.199		0,24 min	189,1 (met. b)	W1.189; 5,00 g, producto: 1,74 g
W1.200		0,39 min	203,1 (met. b)	W1.190; 4,83 g; producto: 3,50 g
W1.201		0,50 min	217,1 (met. b)	W1.191; 5,37 g; producto: 3,18 g

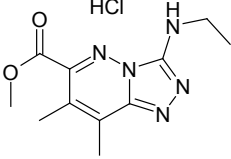
Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.202		0,63 min	243,1 (met. b)	W1.192: 5,44 g; producto: 3,84 g

De manera análoga a W1.140 se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.209		0,10 min	208,1 (met. b)	W1.199: 1,73 g; producto: 2,77 g
W1.210		0,23 min	222,1 (met. c)	W1.200: 3,50 g; producto: 5,27 g
W1.211		0,47 min	236,1 (met. c)	W1.201: 3,17 g; producto: 4,68 g
W1.212		0,17 min	262,1 (met. b)	W1.202: 3,83 g; producto: 5,47 g

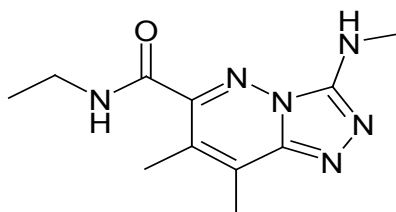
De manera análoga a W1.145 se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.219		0,29 min	222,1 (met. b)	W1.210: 2,77 g; producto: 2,56 g
W1.220		0,41 min	236,1 (met. b)	W1.210: 4,98 g; producto: 4,11 g

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.221		0,50 min	250,1 (met. b)	W1.211: 4,67 g; producto: 4,06 g

W1.250

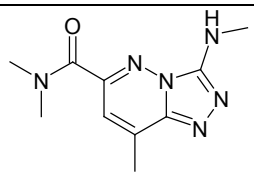
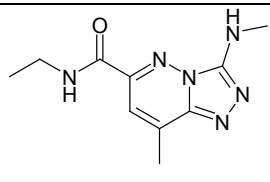
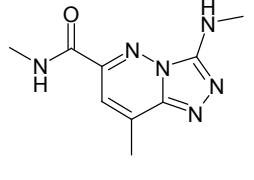
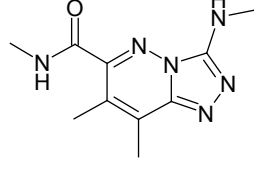
Etilamida de ácido 7,8-dimetil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico



- 5 Se disolvió hidrocloreto de éster metílico de ácido 7,8-dimetil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.220; 1,3 g) en metanol (30 ml), se enfrió a 0°C, se mezcló lentamente gota a gota con etilamina (11,44 ml; 2 M en THF) y se agitó a 0°C durante 6 h. Después se añadieron cuatro equivalentes más de etilamina y la mezcla se dejó en reposo a TA durante el fin de semana. Posteriormente, la mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 1,12 g del compuesto del título.

- 10 Tr de LC-MS: 0,81 min [M+H]⁺: 249,1 (met. b)

De manera análoga se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.251		0,14 min	235,1 (met. b)	W1.219; 770 mg; dimetilamina (5+2 equiv.; 2 M en THF); producto: 542 mg
W1.252		0,39 min	235,1 (met. b)	W1.219; 850 mg; etilamina (4,7 equiv.; 2 M en THF); producto: 590 mg
W1.253		0,18 min	221,1 (met. b)	W1.219; 850 mg; metilamina (4,7+2 equiv.; 2 M en THF); producto: 530 mg
W1.254		0,68 min	235,1 (met. b)	W1.220; 800 mg; metilamina (4,7+2 equiv.; 2 M en THF); producto: 629 mg

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.255		0,86 min	263,1 (met. b)	W1.221; 800 mg; etilamina (4,7+4 equiv.; 2 M en THF); producto: 732 mg
W1.256		0,79 min	249,1 (met. b)	W1.221; 800 mg; metilamina (4,7+2 equiv.; 2 M en THF); producto: 612 mg

W1.265 se preparó de manera análoga a W1.150:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.265		0,16 min	249,1 (met. b)	W1.220; 800 mg; dimetilamina (5+5+5 equiv.; 2 M en THF); producto: 330 mg

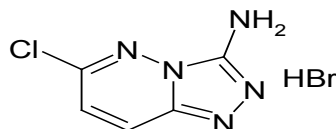
De manera análoga a W1.152 se preparó:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W1.270		0,45 min	263,1 (met. b)	W1.209; 860 mg; dietilamina (1,81 ml); TOTU 1,16 g; producto: 251 mg (sin liofilización ni columna adicional)

W2.

W2.001

5 Hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



10 Se disolvió 3-(cloropiridazin-6-il)hidrazina (5 g) en una mezcla de EtOH (90 ml) y agua (36 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota una solución 5 M de bromuro de cianógeno (13 ml en acetonitrilo). Después de agitar durante 4,5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche y, al día siguiente, se añadió más cantidad de una solución 5 M de bromuro de cianógeno (3 ml en acetonitrilo) mientras se agitaba. Después de 4 h más de agitación, el precipitado formado se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 6,1 g del compuesto del título.

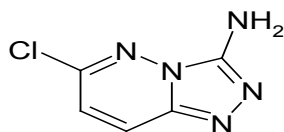
Las aguas madres se mezclaron con MtB-éter y el precipitado así formado se separó por filtración con succión y se secó, para obtener 1,5 g más del compuesto del título.

15 Tr de LC-MS: 0,24 min

[M+H]⁺: 170,1 (met. a)

W2.001a

6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



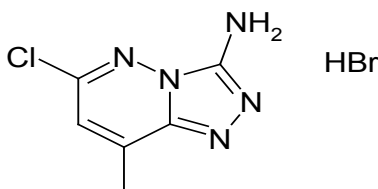
- 5 Se recogió hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 1,1 g) con una gran cantidad de agua y se hizo alcalino con una solución saturada de carbonato potásico. El sólido que precipitó se separó por filtración con succión y se secó (388 mg). La extracción repetida de las aguas madres con diclorometano, el secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración produjeron 228 mg más de producto en total.

Tr de LC-MS: 0,24 min

[M+H]⁺: 170,1 (met. a)

10 W2.002

Hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



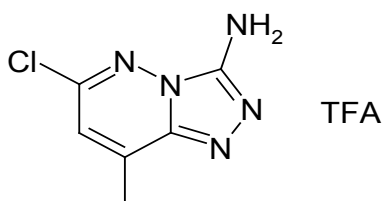
- 15 Se dispuso previamente (6-cloro-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.002; 4,6 g) en EtOH (330 ml) y agua (70 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió lentamente gota a gota bromuro de cianógeno en una mezcla de EtOH (170 ml) y agua (30 ml) a TA. Después de agitar a TA durante 6 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, la mezcla se llevó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de DCM/metanol de 0-10% en 30 min). Se obtuvieron 7,3 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,17 min

[M+H]⁺: 184,1 (met. b)

W2.002b

- 20 Sal de ácido trifluoroacético de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



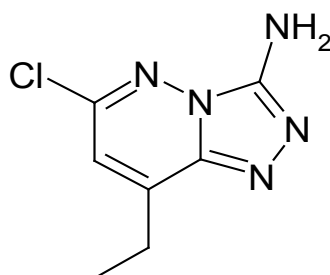
- 25 Se dispuso previamente (6-cloro-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.002; 432 mg) en una mezcla de etanol (15 ml) y agua (3 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (581 mg, disuelto en 7 ml de EtOH y 1,5 ml de agua). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, la mezcla se agitó a TA durante 4 h más y después a 50°C durante 2 h. Después de enfriar durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetónitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 158 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,44 min

[M+H]⁺: 184,1 (met. a)

30 W2.003

6-Cloro-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



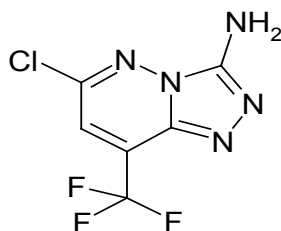
Se dispuso previamente trifluoroacetato de (6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.003; 1,35 g) en EtOH (25 ml) y agua (4 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (997 mg), disuelto en EtOH (5 ml)-agua (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 h y de un periodo de reposo de una noche, la mezcla se agitó a 55°C durante 4 h más. Posteriormente, el disolvente se concentró y el residuo se mezcló con agua. Una vez que se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato potásico, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 918 mg del compuesto del título.

10 Tr de LC-MS: 0,35 min

[M+H]⁺: 198,1 (met. b)

W2.004

6-Cloro-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



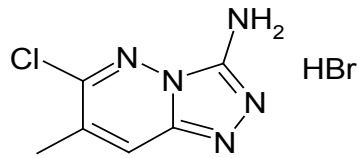
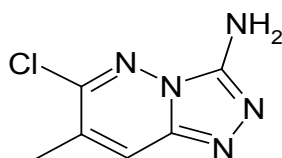
15 Se hizo reaccionar hidrocloreto de (6-cloro-4-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.004; 85 mg) de manera análoga a W2.003 y se elaboró. Sin embargo, se agitó durante 8 h a TA y, para que se completara la reacción, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante el fin de semana.

Tr de LCMS: 0,41 min

[M+H]⁺: 238,1 (met. b)

W2.005 y W2.005a

20 6-Cloro-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina e hidrobromuro de 6-cloro-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



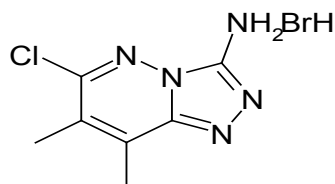
Se preparó (6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.005; 4,68 g) de manera análoga a W2.002 y se elaboró. La purificación se realizó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de DCM/metanol de 0-10% en 60 min). Se obtuvieron 1,88 g de la base libre. La elución adicional del gel de sílice proporcionó 2,67 g del hidrobromuro.

25 Tr de LCMS: 0,46 min

[M+H]⁺: 184,1 (met. a)

W2.006

Hidrobromuro de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



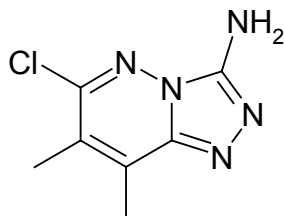
- 5 Se dispuso previamente (6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.006; 12 g) en EtOH (240 ml) y agua (50 ml) mientras se agitaba a TA. Después, se añadió lentamente gota a gota a TA bromuro de cianógeno (14,7 g) en una mezcla de EtOH (120 ml) y agua (25 ml). Después de agitar a TA durante 6 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, la mezcla se llevó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de DCM/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 19,4 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,28 min

[M+H]⁺: 198,1 (met. b)

W2.006a

6-Cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



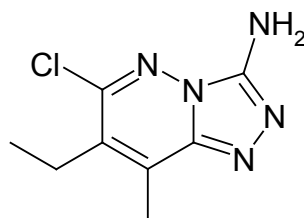
- 10 Se hizo reaccionar (6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006; 519 mg) y se elaboró de manera análoga a W2.007. Se obtuvieron 570 mg de la base libre.

Tr de LCMS: 1,35 min

[M+H]⁺: 198,0 (met. e)

W2.007

- 15 6-Cloro-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



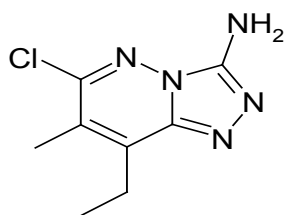
- 20 Se disolvió (6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.007; 340 mg) en etanol/agua (10/2 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (386 mg, disuelto en 5 ml de etanol y 1 ml de agua). Después de agitar durante 5 h a TA, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Una vez que se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato potásico, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 385 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,62 min

[M+H]⁺: 212,1 (met. b)

25 W2.008

6-Cloro-8-etil-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



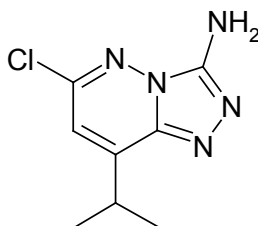
Se dispuso previamente sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.008; 340 mg) en una mezcla de EtOH (12 ml) y agua (2 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (240 mg), disuelto en 3 ml de EtOH y 1 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 8 h. Después de dejar en reposo durante una noche, se añadieron 0,5 equiv. de una solución de bromuro de cianógeno y la mezcla se agitó de nuevo a TA durante 4,5 h y después a 55°C durante 2 h. Después de dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Una vez que se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato potásico, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 270 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,54 min

[M+H]⁺: 212,1 (met. b)

W2.009

6-Cloro-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Se dispuso previamente sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.009; 258 mg) en una mezcla de etanol/agua (6/1 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (182 mg, disuelto en una mezcla de 1,5 ml de etanol y 0,5 ml de agua). Después de agitar durante 5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche, se añadió un equiv. más de la solución de bromuro de cianógeno y la mezcla se agitó durante un día. Después de dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Una vez que se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato potásico, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 180 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

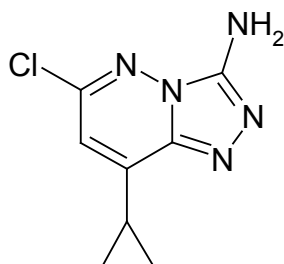
Tr de LCMS: 0,65 min

[M+H]⁺: 212,1 (met. b)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 6,98 (1 H), 6,63 (2 H), 3,37 (1 H), 1,35 (6 H)

W2.010

6-Cloro-8-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



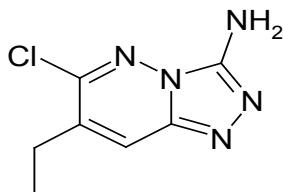
Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.010; 400 mg) de manera análoga a W2.009 y se elaboró. Sin embargo, se añadió otro equivalente adicional de bromuro de cianógeno y se agitó adicionalmente durante 6 h a 55°C. Se obtuvieron 252 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,51 min

[M+H]⁺: 210,1 (met. b)

W2.011

6-Cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



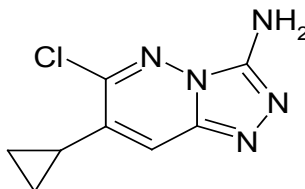
- 5 Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-etil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.011; 169 mg) de manera análoga a W2.009 y se elaboró. Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,33 min

[M+H]⁺: 198,1 (met. b)

W2.012

6-Cloro-7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



10

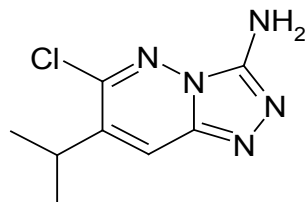
Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.012; 400 mg) de manera análoga a W2.008 y se elaboró. Sin embargo, se añadió en lugar de 0,5 otro equivalente adicional de disolución de bromuro de cianógeno. Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,45 min

[M+H]⁺: 210,1 (met. b)

15 W2.013

6-Cloro-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 20 Se dispuso previamente sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.013; 258 mg) en etanol/agua (6/1 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió cuidadosamente gota a gota bromuro de cianógeno (353 mg, disuelto en una mezcla de 1 ml de etanol y 0,5 ml de agua). Después de agitar durante 5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche, y se agitó un día adicional. Después de dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Una vez que se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato potásico, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título con suficiente pureza.

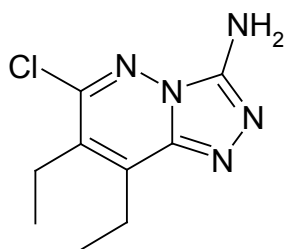
25

Tr de LCMS: 0,65 min

[M+H]⁺: 212,1 (met. b)1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,97 (1 H), 6,61 (2 H), 3,11 (1 H), 1,25 (6 H)

W2.014

6-Cloro-7,8-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



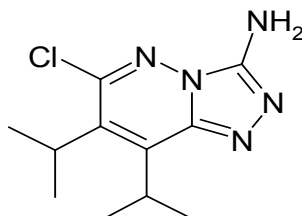
Se hizo reaccionar (6-cloro-4,5-diethyl-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.012; 2,0 g) de manera análoga a W2.007 y se elaboró. Se obtuvieron 2,20 g del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,72 min

[M+H]⁺: 226,1 (met. b)

5 W2.015

6-Cloro-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



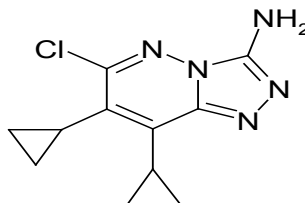
Se hizo reaccionar (6-cloro-4,5-diisopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.015; 274 mg) de manera análoga a W2.007 y se elaboró. Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

10 Tr de LCMS: 0,87 min

[M+H]⁺: 254,2 (met. b)

W2.016

6-Cloro-7,8-diciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



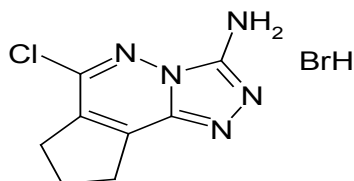
15 Se hizo reaccionar (6-cloro-4,5-diciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.016; 346 mg) de manera análoga a W2.007 y se elaboró. Se obtuvieron 385 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,81 min

[M+H]⁺: 250,1 (met. b)

W2.017

Hidrobromuro de 6-cloro-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



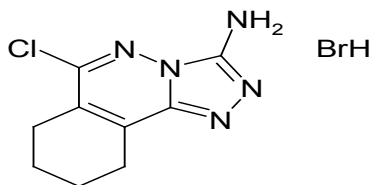
20 Se hizo reaccionar (4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)-hidrazina (W3.017; 3,85 g) de manera análoga a W2.006, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 5,44 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,74 min

[M+H]⁺: 210,1 (met. a)

W2.018

Hidrobromuro de 6-cloro-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-ilamina

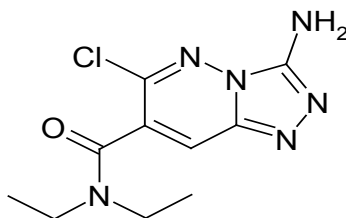


Se hizo reaccionar (4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-ftalazin-1-il)-hidrazina (W3.018; 4,00 g) de manera análoga a W2.006, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 5,16 g del compuesto del título.

5 Tr de LCMS: 0,82 min [M+H]⁺: 224,1 (met. a)

W2.019

Dietilamida de ácido 3-amino-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico

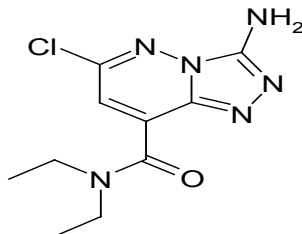


10 Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 3-cloro-6-hidrazin-piridazin-4-carboxílico (W3.019; 390 mg) de manera análoga a W2.007 y se elaboró. Se obtuvieron 285 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,94 min [M+H]⁺: 269,1 (met. a)

W2.020

Dietilamida de ácido 3-amino-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico

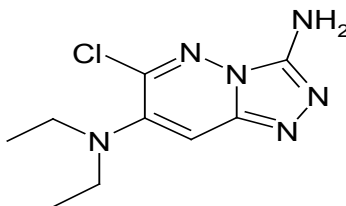


15 Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3-hidrazin-piridazin-4-carboxílico (W3.020; 320 mg) de manera análoga a W2.007 y se elaboró. Se obtuvieron 222 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LCMS: 0,93 min [M+H]⁺: 269,1 (met. a)

20 W2.021

6-Cloro-N*7*,N*7*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina



Se hizo reaccionar (3-cloro-6-hidrazin-piridazin-4-il)-dietilamina (W3.021; 215 mg) de manera análoga a W2.007 y se eliminó la mezcla de disolventes. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las respectivas

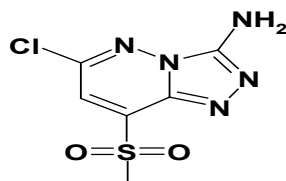
fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se ajustaron a pH 9 con hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron cinco veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, tras filtrar el desecante, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 94 mg del compuesto del título con pureza suficiente.

5 Tr de LCMS: 1,04 min

[M+H]⁺: 241,1 (met. a)

W2.126

6-Cloro-8-metanosulfonyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



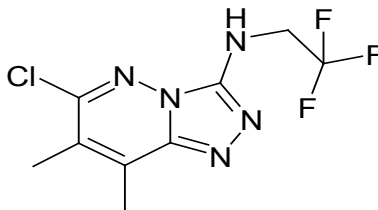
10 Se disolvió (6-cloro-4-metanosulfonylpiridazin-3-il)hidrazina (W3.126; 200 mg, 0,9 mmol) en metanol (5 ml), se añadió bromuro de cianógeno (360 µl, 3 M en DCM) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol). Rendimiento: 111 mg.

Tr de LC-MS: 0,51 min

[M+H]⁺: 227,0 (met. c)

W2.150

(6-Cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina



15

Se disolvió N^{*}-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (W3.150; 400 mg) en oxiclورو de fósforo (10 ml) y se calentó a 80°C mientras se agitaba. Después de agitar durante 7 h a 80°C se dejó reposar durante una noche y después se eliminó el oxiclورو de fósforo. El residuo se disolvió en agua/DCM, se ajustó a pH 9 con hidrogenocarbonato sódico y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM, se lavaron con disolución de sal común los extractos combinados, se secaron sobre carbonato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 330 mg del compuesto del título.

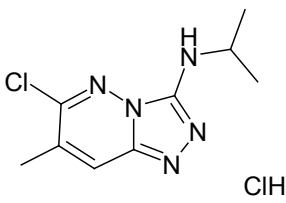
20

Tr de LCMS: 0,83 min

[M+H]⁺: 280,1 (met. b)

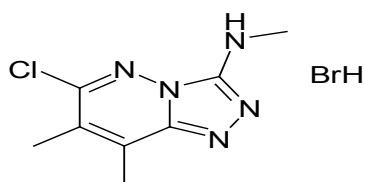
De manera análoga a W2.169, se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W2.166	 ClH	0,64 min	238,1 (met. b)	W3.166: 830 mg; purificación por medio de HPLC (met. D); producto: 690 mg
W2.167	 ClH	0,71 min	240,2 (met. b)	W3.168: 540 mg; purificación por medio de HPLC (met. D); producto: 507 mg

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W2.168		0,68 min	226,1 (met. b)	W3.168: 140 mg; purificación por medio de HPLC (met. D); producto: 82 mg

W2.169

Hidrobromuro de (6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamina

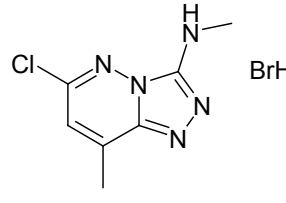
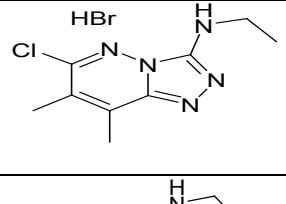
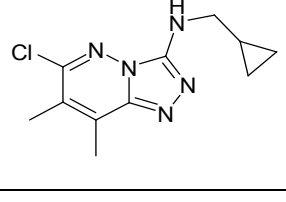


- 5 Se disolvió N'-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3il)-amino-N-metil-tiourea (W3.169; 11,25 g) en etanol (400 ml), se mezcló con bromoacetato de etilo (5,57 ml) y se mantuvo a reflujo con exclusión de la humedad. Después de 2 h, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de DCM/metanol de 0-10% en 60 min). Se obtuvieron 10,9 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,35 min

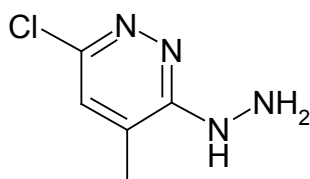
[M+H]⁺: 212,1 (met. b)

- 10 De manera análoga a W2.169 se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
W2.170		0,24 min	198,1 (met. b)	W3.170: 7,74 g; producto: 7,93 g
W2.191		0,50 min	226,1 (met. b)	W3.191: 7,61 g; producto: 7,89 g
W1.192		0,60 min	252,1 (met. b)	W3.192: 7,80 g; producto: 9,44 g

W3

W3.002 (6-Cloro-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina



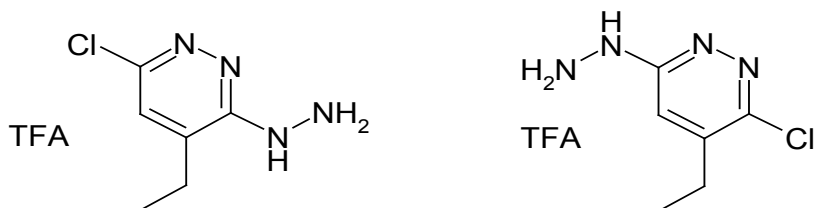
Se sintetizó de manera análoga al documento US 4,578,464

Tr de LC-MS: 0,21 min

[M+H]⁺: 159,1 (met. a)

W3.003 y W3.011

- 5 Trifluoroacetato de (6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)hidrazina y trifluoroacetato de (6-cloro-5-etilpiridazin-3-il)hidrazina



- 10 Se dividió 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (W4.003, 2 x 2,4 g) entre 2 recipientes para microondas y cada uno se mezcló con una mezcla de hidrazina monohidrato (6 ml) y dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en el microondas a 130°C durante 1 h. Posteriormente, el contenido de los dos recipientes se combinó en un matraz de fondo redondo y se llevó a sequedad. El residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar por filtración el desecante, se llevaron a sequedad a presión reducida. El proceso de tratamiento se repitió dos veces más. El residuo obtenido de esta manera se separó por medio de HPLC preparativa (método A, con la excepción de que el gradiente fue agua al 100%+TFA al 0,05% → acetonitrilo al 15%/agua al 85%+TFA al 0,05% en 25 min.). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 1,35 g de (6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)hidrazina en forma del trifluoroacetato y 3,96 g de (6-cloro-5-etilpiridazin-3-il)hidrazina en forma del trifluoroacetato.

(6-Cloro-4-etilpiridazin-3-il)hidrazina en forma del trifluoroacetato, W3.003

Tr de LC-MS: 0,20 min

[M+H]⁺: 173,1 (met. c)

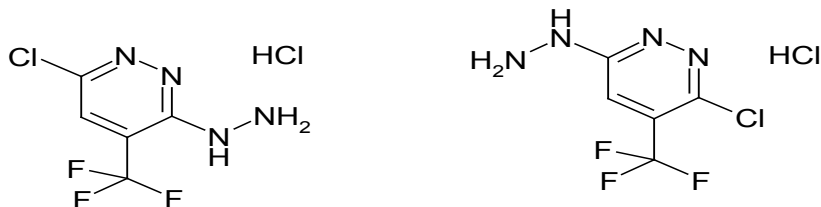
- 20 (6-Cloro-5-etilpiridazin-3-il)hidrazina en forma del trifluoroacetato, W3.011

Tr de LC-MS: 0,13 min

[M+H]⁺: 173,1 (met. b)

W3.004 y W3.100

Hidrocloreto de (6-cloro-4-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina e hidrocloreto de (6-cloro-5-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina



- 25 Se disolvió 3,6-dicloro-4-trifluorometil-piridazina (W4.004, 150 mg) en dioxano (3 ml) y, tras añadir hidrazina monohidrato (100 µl) se agitó a TA. Después de 4 h se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en agua / ACN y se separó por medio de HPLC preparativa (método D). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 87 mg de hidrocloreto de (6-cloro-4-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina y 7 mg de hidrocloreto de (6-cloro-5-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina.

Hidrocloreto de (6-cloro-4-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.004

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (NH no listados): 8,27 (1 H)

Tr de LCMS: 0,15 min

[M+H]⁺: 213,1 (met. b)

Hidrocloreto de (6-cloro-5-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.100

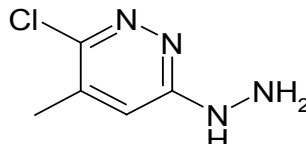
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (NH no listados): 7,73 (1 H)

Tr de LCMS: 0,37 min

[M+H]⁺: 173,1 (met. c)

5 W3.005

(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)-hidrazina



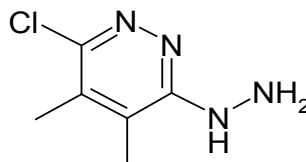
Se sintetizó de manera análoga al documento US 4,578,464

Tr de LC-MS: 0,26 min

[M+H]⁺: 159,1 (met. a)

10 W3.006

(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)hidrazina



Se mezcló 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazina (W4.006; 29,0 g) con 160 ml de una solución de hidrazina monohidrato (160 ml) y se calentó a 90°C mientras se agitaba durante 4 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvieron 27,2 g del compuesto del título.

15

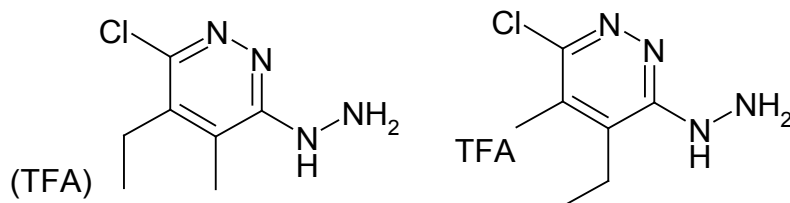
Tr de LC-MS: 0,15 min

[M+H]⁺: 173,1 (met. b)

W3.007 y W3.008

(6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina (también en forma de sal de TFA) y sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)hidrazina

20



Se dispuso previamente 3,6-dicloro-4-etil-5-metilpiridazina (W4.007; 1 g) en dioxano (8 ml) con la adición de hidrazina monohidrato (2 ml) en un recipiente para microondas a TA. Después, la mezcla de reacción se mantuvo a 140°C en el microondas durante 1 h. En el transcurso del reposo durante una noche, precipitó un sólido, que se separó por filtración con succión, se lavó y se secó. Se obtuvieron 345 mg de (6-cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina en forma de la base libre.

25

Las aguas madres se concentraron a sequedad y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. F). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 340 mg de sal de ácido trifluoroacético de 6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)hidrazina y 239 mg de (6-cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina en forma del trifluoroacetato.

30

Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)hidrazina, W3.007

Tr de LC-MS: 0,25 min

[M+H]⁺: 187,1 (met. b)

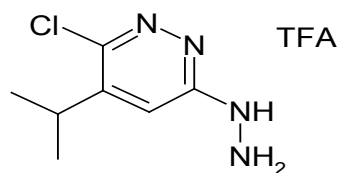
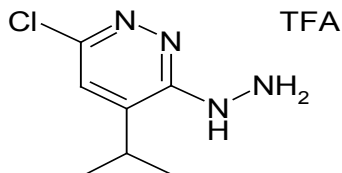
Sal de ácido trifluoroacético de 6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)hidrazina, W3.008

Tr de LC-MS: 0,22 min

[M+H]⁺: 187,1 (met. b)

W3.009 y W3.012

5 Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina y sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina



10 Se hizo reaccionar 3,6-dicloro-4-isopropil-piridazina (W4.009; 2,3 g) de manera análoga a W3.007 y a continuación se llevó a sequedad. Tras cromatografía preparativa (met. F) se obtuvieron 260 mg de sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina y 2,16 g de sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina.

Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.009

Tr de LCMS: 0,20 min

[M+H]⁺: 187,1 (met. b)

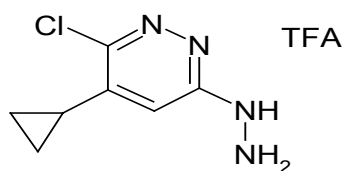
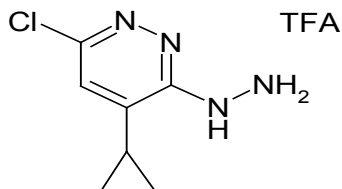
Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.012

Tr de LCMS: 0,34 min

[M+H]⁺: 187,1 (met. b)

15 W3.010 y W3.012

Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina y sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina



20 Se hizo reaccionar 3,6-dicloro-4-ciclopropil-piridazina (W4.010; 1,4 g) de manera análoga a W3.007 y a continuación se llevó a sequedad. Tras cromatografía preparativa (met. F) se obtuvieron 805 mg de sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina y 708 mg de sal de ácido trifluoroacético de (6-Cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina.

Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.010

Tr de LCMS: 0,15 min

[M+H]⁺: 185,1 (met. b)

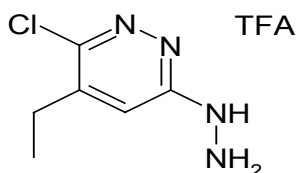
25 Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina, W3.012

Tr de LCMS: 0,22 min

[M+H]⁺: 185,1 (met. b)

W3.011

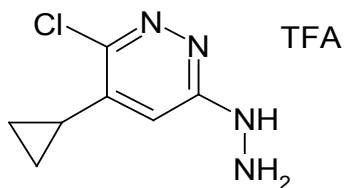
Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-etil-piridazin-3-il)-hidrazina



30 véase W3.003

W3.012

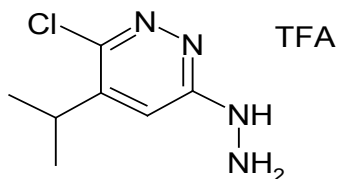
Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina



véase W3.010

W3.013

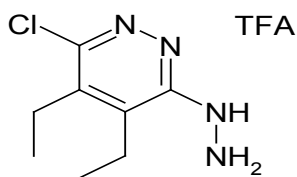
5 Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina



véase W3.009

W3.014

10 Sal de ácido trifluoroacético de (6-cloro-4,5-dietil-piridazin-3-il)-hidrazina



Se hizo reaccionar 3,6-dicloro-4,5-dietil-piridazina (W4.014; 3,0 g) de manera análoga a W3.007 y a continuación se llevó a sequedad. Tras cromatografía preparativa (met. F) se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,38 min

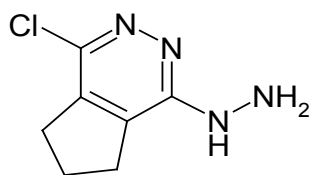
[M+H]⁺: 201,1 (met. b)

15 De manera análoga a W3.007 se prepararon:

Número		Tr de LCMS	[M+H] ⁺	Comentario:
W3.015		0,76 min	229,2 (met. b)	W4.015: 300 mg; 6 h MO; no se requirió purificación por HPLC; producto: 278 mg
W3.016		0,65 min	225,1 (met. b)	W4.016 500 mg; HPLC (met. B); se basificó con carbonato potásico y se extrajo; producto: 352 mg

W3.017

(4-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)-hidrazina



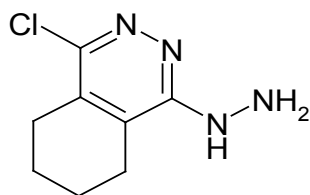
Se hizo reaccionar 1,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina (W4.017; 3,89 g) de manera análoga a W3.006, se elaboró y se aisló. Se obtuvieron 3,24 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,20 min

[M+H]⁺: 185,1 (met. b)

5 W3.018

(4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-ftalazin-1-il)-hidrazina



Se hizo reaccionar 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-ftalazina (W4.018; 10,3 g) de manera análoga a W3.006. Sin embargo, después de añadir agua se extrajo con DCM, se separó la fase de DCM, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 9,1 g del compuesto del título.

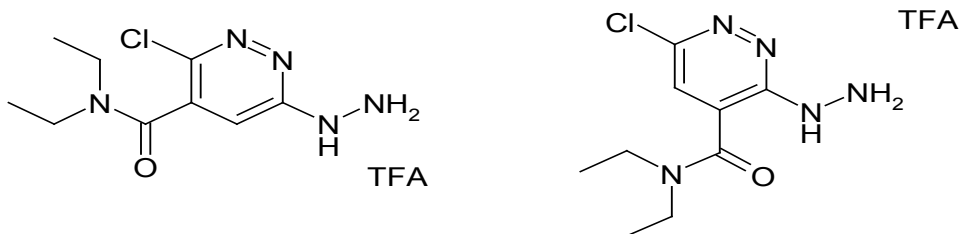
10

Tr de LCMS: 0,68 min

[M+H]⁺: 199,1 (met. a)

W3.019 y W3.020

Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico y sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico



15

Se suspendió dietilamida de ácido 3,6-dicloro-piridazin-4-carboxílico (W4.019, 18 g) en agua (60 ml) y se mezcló con hidrazina monohidrato (2,8 ml). Después de agitar durante 1 h a 60°C se calentó durante 2 h a 100°C. Después de enfriar a TA se mezcló con DCM y se extrajo cuatro veces con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. C). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 910 mg de sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico y 560 mg de sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico.

20

Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico, W3.019

25 Tr de LCMS: 0,79 min

[M+H]⁺: 244,1 (met. a)

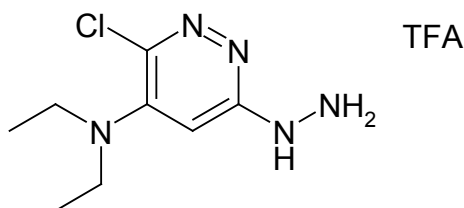
Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico, W3.020

Tr de LCMS: 0,68 min

[M+H]⁺: 244,1 (met. a)

W3.021

Sal de ácido trifluoroacético de (3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-il)-dietil-amina



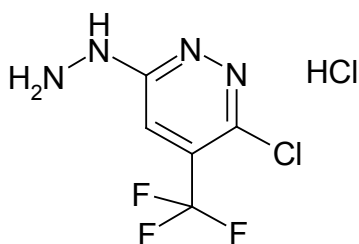
Se dispuso previamente (3,6-dicloro-piridazin-4-il)-dietil-amina (W4.021; 500 mg) en dioxano (20 ml) mientras se agitaba, y se mezcló con hidrazina hidrato (0,65 ml). Después se calentó primero durante 2 h a 80°C y después durante 3 h a reflujo. Tras reposar durante un fin de semana se calentó 48 h más a reflujo y tras enfriar se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se basificaron con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron cinco veces con AE y cinco veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 118 mg de educto (producto de partida) y 220 mg del compuesto del título.

10 Tr de LCMS: 1,24 min

[M+H]⁺: 220,1 (met. a)

W3.100

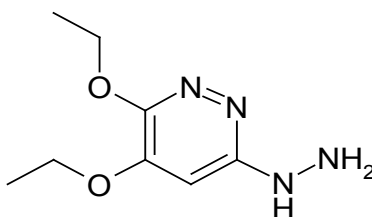
Hidrocloreto de (6-cloro-5-trifluorometil-piridazin-3-il)-hidrazina



Véase W3.004

15 W3.120

(5,6-Dietoxi-piridazin-3-il)-hidrazina



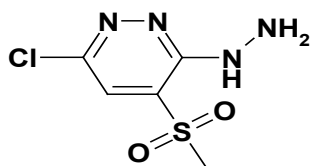
Se disolvió N-(5,6-dietoxi-piridazin-3-il)-N-nitro-amina (W4.120; 114 mg) en ácido acético (5 ml) y con enfriamiento con hielo y agitación entre 10 y 20°C se añadió gota a gota a una mezcla de zinc (130 mg) en agua (3 ml). Posteriormente, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se alcalinizó con solución 10 N de hidróxido sódico, se extrajo tres veces con DCM la fase acuosa, y las fases de DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se basificaron con disolución saturada de carbonato sódico y se extrajeron tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,37 min

[M+H]⁺: 199,2 (met. b)

W3.126

(6-Cloro-4-metanosulfonilpiridazin-3-il)hidrazina



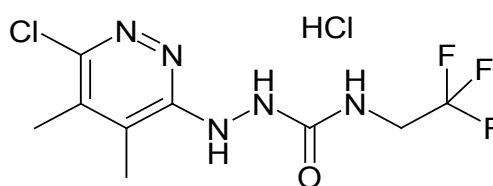
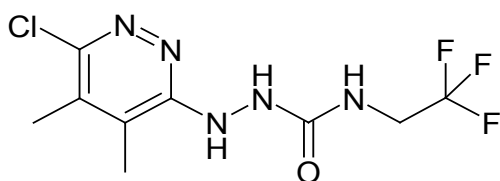
Se disolvió 3,6-dicloro-4-metanosulfonilpiridazina (W4.126; 660 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió hidrazina hidrato (295 μ l, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, después se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:acetato de etilo). Rendimiento: 200 mg.

5 Tr de LC-MS: 0,17 min

[M+H]⁺: 248,0 (met. c)

W3.150

N^{*}-(6-Cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea e hidrocloreto de N^{*}-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



10 Se disolvió 4-nitrofenil-cloroformiato (750 mg) en THF (55 ml), se añadió, con agitación 2,2,2-trifluoroetilamina (0,3 ml) y se agitó a TA durante 3 h. Después se añadió (6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006, 620 mg) disuelta en THF (100 ml), seguida por trietilamina (0,7 ml), y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de reposar durante una noche, el precipitado formado se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 840 mg de la base libre, que todavía contenía cantidades significativas de hidrocloreto de trietilamina.

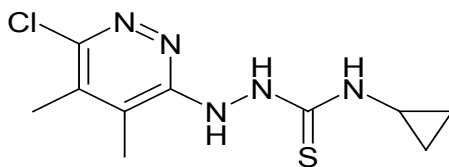
15 Se llevaron a sequedad las aguas madres y se purificó mediante HPLC preparativa (met. D). Las fracciones que contenían producto, cada una de ellas limpia, se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron otros 400 mg del compuesto del título en forma de hidrocloreto.

Tr de LCMS: 0,40 min

[M+H]⁺: 298,1 (met. b)

W3.166

20 N^{*}-(6-Cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(ciclopropil)-urea



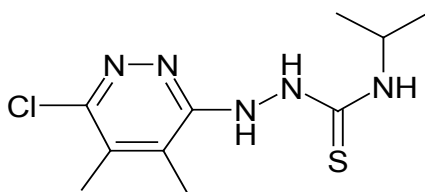
Se disolvió 6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006, 540 mg) en 10 cloruro de metileno (50 ml) y con agitación se añadió isotiocianato de ciclopililo (290 μ l). Se agitó durante 7 horas a TA y luego se dejó reposar durante una noche. Después se mezcló con éter dietílico (50 ml), se agitó durante 3 h, y se separó por filtración con succión el precipitado formado. El precipitado se lavó con éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 830 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,62 min

[M+H]⁺: 272,1 (met. b)

W3.167

N^{*}-(6-Cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(isopropil)-tiourea



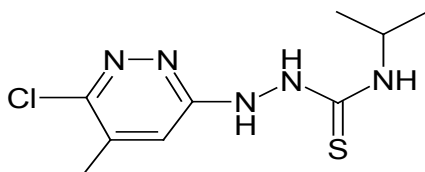
Se hizo reaccionar 6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006; 380 mg) con isotiocianato de isopropilo (235 μ l) de manera análoga a W3.166 y se elaboró. Se obtuvieron como precipitado 428 mg. Se llevaron a sequedad las aguas madres y se purificaron usando gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de DCM/metanol de 0-30% en 30 min). Así se obtuvieron otros 119 mg de producto.

5 Tr de LCMS: 0,78 min

[M+H]⁺: 274,1 (met. b)

W3.168

N^{*}-(6-Cloro-5-metil-piridazin-3-il)-amino-N-(isopropil)-tiourea



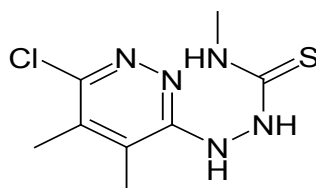
10 Se disolvió 6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de sal de trifluoroacetato (W3.005; 660 mg) en DCM (55 ml), y con agitación se mezcló con isotiocianato de isopropilo (258 μ l) y trietilamina. El tratamiento y aislamiento se efectuaron de manera análoga a W3.167. Así se aislaron 140 mg del compuesto del título como precipitado.

Tr de LCMS: 0,81 min

[M+H]⁺: 260,1 (met. b)

W3.169

N'-(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-amino-N-metiltiourea



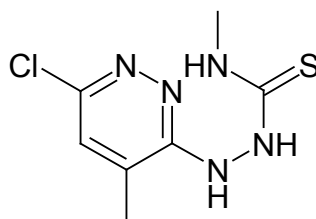
15 Se disolvió (6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)hidrazina (W3.006; 8,00 g) en DCM (400 ml) y se mezcló con isotiocianato de metilo (3,39 g). Posteriormente, la mezcla se agitó a TA durante 24 h y se dejó en reposo durante el fin de semana. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó en un armario de secado a 45°C. Se obtuvieron 11,25 g del compuesto del título.

20 Tr de LC-MS: 0,29 min

[M+H]⁺: 246,1 (met. b)

W3.170

N'-(6-Cloro-4-metil-piridazin-3-il)-amino-N-metil-tiourea

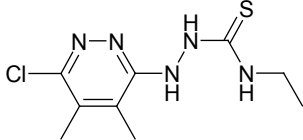
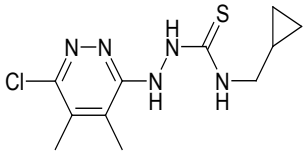


25 Se hizo reaccionar (6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.002; 5,5 g) de manera análoga a W3.169 y se elaboró. Si embargo, se agitó durante tres días en lugar de un día. Se obtuvieron 7,75 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,20 min

[M+H]⁺: 232,1 (met. b)

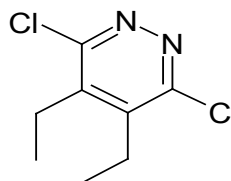
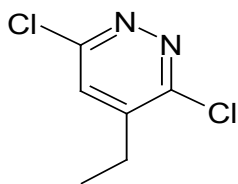
De manera análoga a W3.169 se prepararon:

Número		Tr de LCMS	[M+H+]	Comentario:
W3.191		0,50 min	260,0 (met. b)	W3.006: 5 g; producto: 7,6 g
W3.192		0,64 min	286,0 (met. b)	W3.006: 5,0 g; producto: 7,8 g

W4

W4.003 y W4.014

5 3,6-Dicloro-4-etilpiridazina y 3,6-dicloro-4,5-dietilpiridazina



De manera análoga a: Samaritoni, Org. Prep. Proc. Int. 117 (1988)

Se dispusieron inicialmente 3,6-dicloropiridazina (10 g), nitrato de plata (5,7 g) y ácido propiónico (7,5 ml) en agua (125 ml) y, a 50°C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (11 ml). Después de la adición, se calentó a 60°C la mezcla de reacción y se añadió lentamente gota a gota una solución de persulfato de amonio (46 g) en agua (125 ml) durante 20 min. Después de la adición, se calentó a 70°C la mezcla durante 30 min. Después de dejar en reposo durante una noche, se vertió en hielo/agua la mezcla de reacción y se ajustó a pH 7 con una solución al 25% de hidróxido de amonio. Después, se extrajo tres veces la mezcla con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. C). Las fracciones con producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 6,6 g de 3,6-dicloro-4-etilpiridazina y 3,0 g de 3,6-dicloro-4,5-dietilpiridazina.

20 3,6-Dicloro-4-etilpiridazina, W4.003

Tr de LC-MS: 0,83 min

[M+H]⁺: 177,1 (met. b)

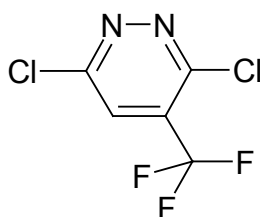
3,6-Dicloro-4,5-dietilpiridazina, W4.014

Tr de LC-MS: 1,02 min

[M+H]⁺: 205,1 (met. b)

W4.004

25 3,6-Dicloro-4-trifluorometil-piridazina.



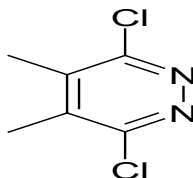
- 5 Se dispuso previamente 4-trifluorometil-1,2-dihidro-piridazin-3,6-diona (W5.004; 125 mg) en oxiclورو de fósforo (2 ml) con agitación a TA en forma de suspensión. Después se calentó la mezcla de reacción durante 7 h a 80°C, se añadió pentacloruro de fósforo (100 mg), y se agitó durante una noche a 80°C. Después de enfriar se vertió sobre agua de hielo y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, y después de separar por filtración el desecante, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 150 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,94 min

[M+H]⁺: 217,1 (met. b)

W4.006

- 10 3,6-Dicloro-4,5-dimetilpiridazina



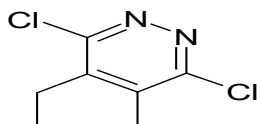
- 15 Se suspendió 4,5-dimetil-1,2-dihidropiridazin-3,6-diona (W5.055; 69,7 g) en oxiclورو de fósforo (150 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, se vertió sobre agua de hielo y se ajustó cuidadosamente a un valor de pH de 10 con NaOH 10 M mientras se enfriaba con hielo. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 78,3 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,63 min

[M+H]⁺: 177,1 (met. b)

W4.007

3,6-Dicloro-4-etil-5-metilpiridazina



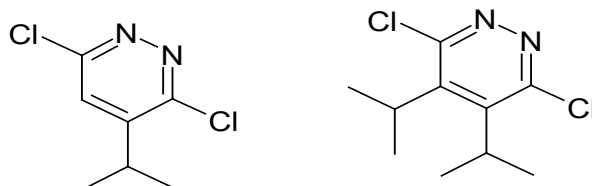
- 20 El compuesto se sintetizó de manera análoga a W4.003. El reactivo usado fue 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (4 g). Se obtuvieron 3,6 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,92 min

[M+H]⁺: 191,1 (met. b)

W4.009 y W4.015

3,6-Dicloro-4-isopropil-piridazina y 3,6-dicloro-4,5-diisopropil-piridazina



- 25 El compuesto se sintetizó de manera análoga a W4.003. A partir de 2,5 g de 3,6-dicloro-piridazina y ácido isobutírico (2,34 ml) se obtuvieron 2,46 g de 3,6-dicloro-4-isopropil-piridazina y 0,33 g de 3,6-dicloro-4,5-diisopropil-piridazina.

3,6-Dicloro-4-isopropil-piridazina, W4.009

Tr de LCMS: 0,96 min

[M+H]⁺: 191,1 (met. b)

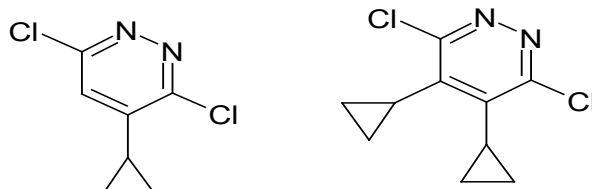
3,6-Dicloro-4,5-diisopropil-piridazina, W4.015

Tr de LCMS: 1,14 min

[M+H]⁺: 233,1 (met. b)

W4.010 y W4.016

- 5 3,6-Dicloro-4-ciclopropil-piridazina y 3,6-dicloro-4,5-diciclopropil-piridazina



El compuesto se sintetizó de manera análoga a W4.003. A partir de 3 g de 3,6-dicloro-piridazina y ácido ciclopropanocarboxílico (2,41 ml) se obtuvieron 1,6 g de 3,6-dicloro-4-ciclopropil-piridazina y 0,96 g de 3,6-dicloro-4,5-diciclopropil-piridazina.

- 10 3,6-Dicloro-4-ciclopropil-piridazina, W4.010

Tr de LCMS: 0,87 min

[M+H]⁺: 189,1 (Met. b)

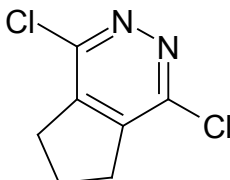
3,6-Dicloro-4,5-diciclopropil-piridazina, W4.016

Tr de LCMS: 1,05 min

[M+H]⁺: 229,1 (Met. b)

W4.017

- 15 1,4-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina



Se suspendió 2,3,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1,4-diona (W5.017; 11,3 g) en oxiclورو de fósforo (36,7 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, se vertió sobre agua de hielo y se ajustó cuidadosamente a un valor de pH de 10 con NaOH 10 M mientras se enfriaba con hielo, y se extrajo la fase acuosa tres veces con AE. Las fases de AE combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 3,89 g del compuesto del título.

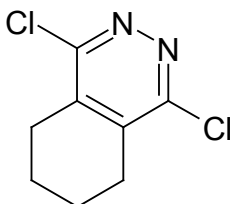
20

Tr de LCMS: 0,71 min

[M+H]⁺: 189,1 (met. b)

W4.018

1,4-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-ftalazina



25

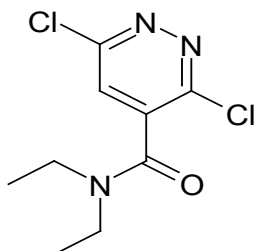
Se dispuso 2,3,5,6,7,8-hexahidro-ftalazin-1,4-diona (W5.018; 10,1 g) de manera análoga a W4.006. Sin embargo, a continuación se purificó el precipitado usando del de sílice (300 g, n-heptano/AE 7:3). Se obtuvieron 10,32 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 1,29 min

[M+H]⁺: 203,1 (met. a)

W4.019

Dietilamida de ácido 3,6-dicloro-piridazin-4-carboxílico



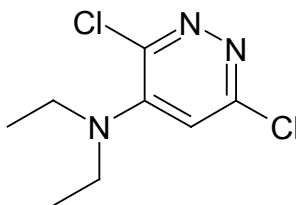
- 5 Se dispuso previamente cloruro de 3,6-dicloro-piridazin-4-carbonilo (2,5 g) en DCM (25 ml) a TA. Después se añadió lentamente gota a gota, con agitación, dietilamina (1,5 ml) previamente disuelta en DCM (5 ml). Después de agitar durante 3 h a TA se mezcló con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las fases en DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de n-heptano/AE). Se obtuvieron 1,8 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,97 min

[M+H]⁺: 248,1 (met. a)

10 W4.021

(3,6-Dicloro-piridazin-4-il)-dietil-amina



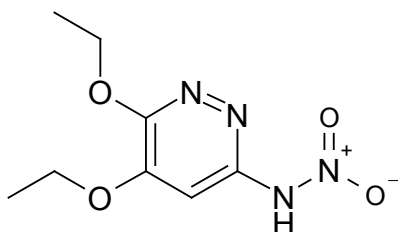
- 15 Se dispusieron previamente 3,4,6-tricloropiridazina (2 g) y dietilamina (2,4 ml) en tolueno (10 ml) y se dejaron reposar durante 3 días a TA. Después se mezcló con agua y AE, y se separó la fase de AE. La fase de AE se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.

Tr de LCMS: 1,24 min

[M+H]⁺: 248,1 (met. a)

W4.120

20 N-(5,6-Dietoxi-piridazin-3-il)-N-nitro-amina



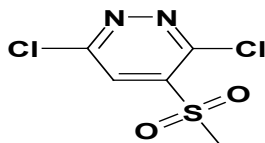
- 25 Se dispuso previamente 5,6-dietoxi-piridazin-3-ilamina (análoga a T. Horie en Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1963), 11(9), 1157-67; 160 mg) disuelta en ácido sulfúrico concentrado (4 ml) a TA. Después se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 2 ml de una mezcla 1:1 de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. Después de 20 min a 0°C se retiró el baño de hielo y se agitó durante 4 h. Después se enfrió de nuevo a 0°C, se añadieron otros 0,5 ml de la mezcla de ácido, y se agitó durante una hora más a 0°C. Después se mezcló con hielo, enfriando con hielo. Tras añadir DCM se separaron las fases y se extrajo tres veces con DCM. Las fases en DCM combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 188 mg del compuesto del título

Tr de LCMS: 0,81 min

[M+H]⁺: 236,2 (met. b)

30 W4.126

3,6-Dicloro-4-metanosulfonilpiridazina



5 Se agitaron 3,4,6-tricloropiridazina (2,5 g; 13,6 mmol) y sal sódica de ácido metanosulfónico (2,78 g, 27,26 mmol) en 20 ml de un disolvente mezcla de agua/THF/DMF (5:10:5) a TA durante 30 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol). Rendimiento: 1,4 g

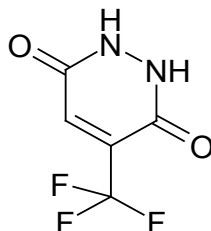
Tr de LC-MS: 0,44 min

[M+H]⁺: 227,0 (met. b)

W5

10 W5.004

4-Trifluorometil-1,2-dihidro-piridazin-3,6-diona



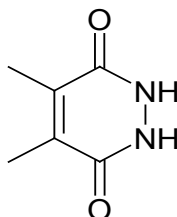
15 Se añadió en porciones 3-trifluorometil-furan-2,5-diona (5 g) a una solución a la temperatura de reflujo de dihidrocloruro de hidrazina (3,2 g) en agua (50 ml). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Al día siguiente, el calentamiento a reflujo se continuó durante 8 h y la mezcla se dejó de nuevo en reposo durante una noche a TA. Después, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. C). Las fracciones puras se combinaron, se liberaron del ACN bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 250 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 0,23 min

[M+H]⁺: 181,1 (met. b)

20 W5.006

4,5-Dimetil-1,2-dihidropiridazin-3,6-diona



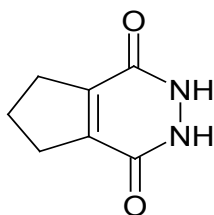
25 Se disolvió dihidrocloruro de hidrazina (83,6 g) en agua (20 ml), se calentó a 100°C y se introdujo 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (100,4 g) mientras se agitaba. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Posteriormente, se separó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó con agua y se secó. El residuo se suspendió en AE (2 l), se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 69,7 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,19 min

[M+H]⁺: 141,1 (met. b)

W5.017

2,3,6,7-Tetrahydro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1,4-diona



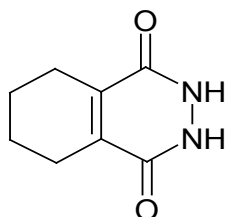
Se hizo reaccionar 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]furan-1,3-diona (11,3 g) y se elaboró de manera análoga a W5.006. No se realizó la suspensión en AE. Se obtuvieron 11,3 g de producto bruto.

Tr de LCMS: 0,19 min

[M+H]⁺: 153,1 (met. b)

5 W5.018

2,3,5,6,7,8-Hexahidro-ftalazin-1,4-diona



Se hizo reaccionar 2,3,5,6,7,8-hexahidro-ftalazin-1,4-diona (10,0 g) de manera análoga a W5.017. Se obtuvieron 10,14 g del compuesto del título.

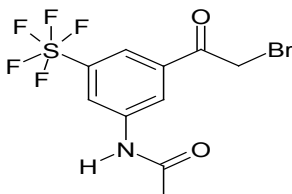
10 Tr de LCMS: 0,72 min

[M+H]⁺: 167,1 (met. a)

Síntesis de las unidades estructurales de la "mitad oriental"

O1.001

N-[3-(2-Bromoacetil)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida



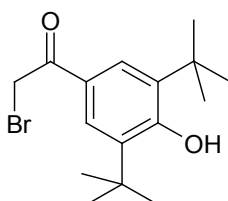
- 15 Se disolvió N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida (859 mg, para la preparación, véase el Ejemplo 1) en una mezcla de metanol (10 ml) y THF (10 ml) y se añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (1,065 g) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se calentó a 40°C durante 3 h más. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a ácido sulfúrico 2 N y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano como eluyente. Se obtuvieron 480 mg del compuesto deseado.
- 20

Tr de LC-MS: 1,47 min

[M+H]⁺: 382,0 (met. a)

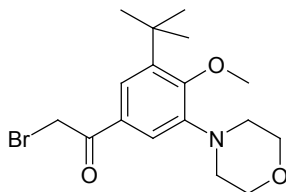
O1.002

2-Bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona (Apollo Scientific)



O1.003

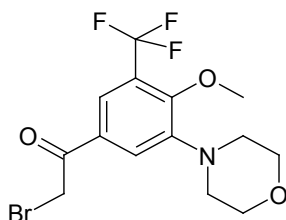
2-Bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona



Se preparó como se describe en el documento WO 2004/078721.

5 O1.004

2-Bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona



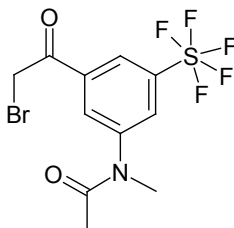
Se disolvió 4-[5-(1,1-dimetoxietil)-2-metoxi-3-trifluorometilfenil]morfolina (O2.004; 460 mg) en una mezcla de metanol (1,4 ml) y THF (4 ml), se enfrió la mezcla a 7°C y se añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (530 mg) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se añadieron una solución acuosa de tiosulfato (0,8 ml; p = 5%) y agua (4 ml) y se mezcló la mezcla con AE y se extrajo tres veces con AE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml) y se mezcló con TFA (0,5 ml) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 5 h, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua, se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano como eluyente. Se obtuvieron 200 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,67 min

[M+H]⁺: 382 (met. a)

20 O1.005

N-[3-(2-Bromoacetil)-5-pentafluorosulfanilfenil]-N-metilacetamida



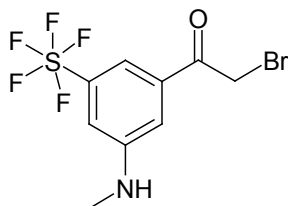
Se disolvió 2-bromo-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona (O1.006; 100 mg) en DCM (5 ml) y se añadió bromuro de acetilo (21 µl) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 4 h, se añadió más cantidad de bromuro de acetilo (21 µl) y la mezcla se agitó adicionalmente a TA. Después de dejar en reposo durante una noche, la mezcla se mezcló de nuevo una vez con bromuro de acetilo (21 µl) y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se ajustaron a un valor de pH de 9 con una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se aislaron 50 mg del compuesto del título y 18 mg de educto (producto de partida).

Tr de LC-MS: 1,47 min

[M+H]⁺: 396,0 (met. a)

O1.006

2-Bromo-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona



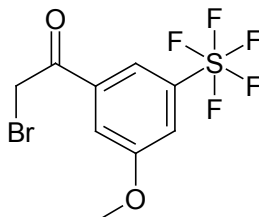
Se mezcló N-[3-(2-bromoacetil)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (O1.075; 1,2 g) con agua (15 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (15 ml) mientras se agitaba y se enfriaba con hielo. La mezcla se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 7 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla de una solución 10 N de hidróxido sódico y AE y la fase acuosa se extrajo cinco veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se neutralizaron con hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 420 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,64 min

[M+H]⁺: 354,0 (met. a)

O1.007

2-Bromo-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona



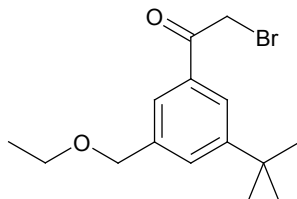
Se disolvió 1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona (O2.007; 1,63 g) en THF (150 ml) y se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,2 g) a TA mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se mezcló con agua, se neutralizó con una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con AE. La fase de agua alcalina se extrajo 3 veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se neutralizaron con hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se aislaron 1,27 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,65 min

[M+H]⁺: 354,9 (met. b)

O1.008

2-Bromo-1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-etanona



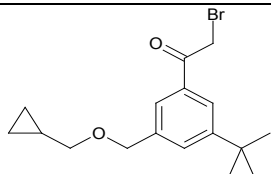
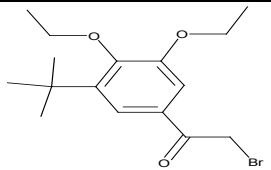
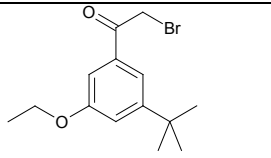
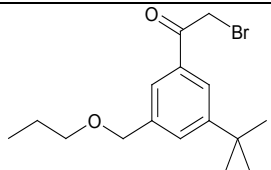
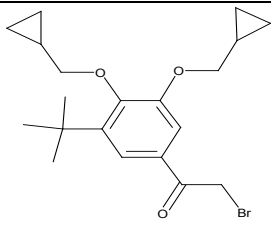
Se disolvió 1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-etanona (O2.008; 550 mg) en metanol/THF (10 ml/10 ml), se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (882 mg) mientras se agitaba y se agitó a TA durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en DCM (200 ml) y se lavó minuciosamente una vez con una solución al 5% de tiosulfato sódico y una vez con agua. Después, la fase de DCM se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre

gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 566 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,83 min

[M+H]⁺: 313,2 (met. a)

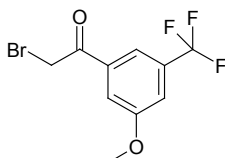
De manera análoga se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺ :	Comentario:
O1.009		1,92 min	339,2 (met. a)	O2.009; 595 mg; producto: 691 mg
O1.010		2,01 min	343,2 (met. a)	O2.010; 410 mg; producto: 405 mg
O1.011		1,77 min	299,2 (met. a)	O2.011; 390 mg; se añadió una solución al 5% de ácido cítrico en lugar de tiosulfato; producto: 387 mg
O1.012		1,94 min	327,2 (met. a)	O2.012; 333 mg; se agitó a TA durante 12 h; se agitó con una solución al 20% de ácido cítrico en lugar de una solución de tiosulfato 1 h; producto: 327 mg
O1.013		2,16 min	395,3 (met. a)	O2.013; 540 mg; después de la solución de tiosulfato, se lavó adicionalmente con una solución al 20% de ácido cítrico; producto: 600 mg

5

O1.014

2-Bromo-1-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-etanona



10

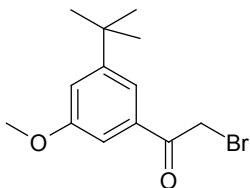
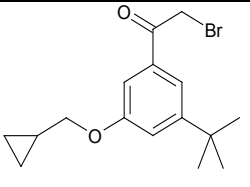
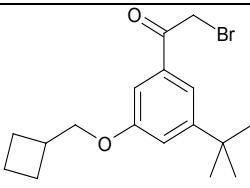
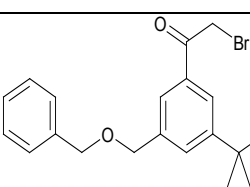
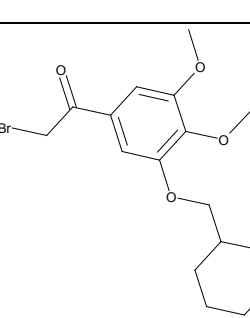
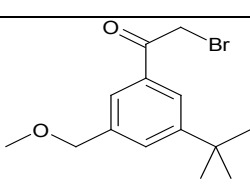
Se disolvió 1-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-etanona (O2.014, 50 mg) en DCM (0,8 ml) y se añadió gota a gota a TA a una mezcla de bromuro de cobre (II) (102 mg) en AE (1,2 ml). Después de calentar a TA durante 2 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche, después la mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" y se lavó minuciosamente con AE y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo se recogió con AE y una solución semisaturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo dos veces con AE. Las fases de AE combinadas se lavaron con una solución semisaturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concen-

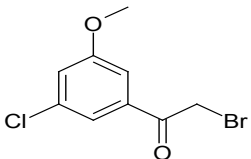
traron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se extrajeron tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título.

5 Tr de LC-MS: 1,64 min

[M+H]⁺: 297,0 (met. a)

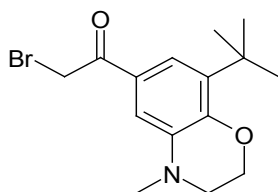
De manera análoga a O1.008 se prepararon:

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
O1.015		1,77 min	285,1 (met. a)	O2.015; 880 mg; se añadió una solución al 5% de ácido cítrico en lugar de una solución de tiosulfato; producto: 327 mg
O1.016		1,97 min	325,1 (met. a)	O2.016; 1,02 g, se agitó con una solución al 5% de ácido cítrico durante 2 h en lugar de una solución de tiosulfato; producto: 1,23 g
O1.017		2,14 min	339,2 (met. a)	O2.017; 25 mg; se agitó con una solución al 5% de ácido cítrico durante 2 h en lugar de una solución de tiosulfato; producto: 314 mg
O1.018		2,18 min	389,3 (met. a)	O2.018; 638 mg; se agitó con una solución al 5% de ácido cítrico durante 2 h en lugar de una solución de tiosulfato; producto: 809 mg
O1.019		1,94 min	371,3 (met. a)	O2.019; 360 mg; después de la solución de tiosulfato, se lavó adicionalmente con una solución al 20% de ácido cítrico; producto: 261 mg
O1.020		1,72 min	299,1 (met. a)	O2.020; 1,53 g, después de la solución de tiosulfato, se lavó adicionalmente con una solución al 20% de ácido cítrico; producto: 1,04 g

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
O1.021		1,58 min	262,9/ 265,0 (met. a)	O2.021; 2,41 g, después de la solución de tiosulfato, se lavó adicionalmente con una solución al 20% de ácido cítrico; producto: 572 mg

O1.022

2-Bromo-1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona



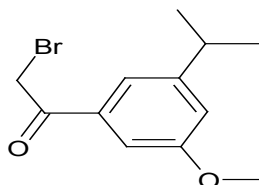
- 5 Se calentó 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (250 mg, adquirida en Chembiotek, India) de 50°C a 55°C en una mezcla de ácido acético (4 ml) y tolueno (8 ml). A esta temperatura, se añadió cuidadosamente gota a gota bromo (200 mg disuelto en ácido acético). Después de 2,5 h, el calentamiento se retiró, y la mezcla se mezcló a TA con hielo-agua y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se
- 10 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, para obtener 65 mg del compuesto deseado, así como 43 mg más de producto que estaba ligeramente contaminado y 37 mg de educto (producto de partida).

Tr de LC-MS: 1,81 min

[M+H]⁺: 326,0 (met. a)

O1.030

2-Bromo-1-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona



- 15 Se disolvió 1-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.030; 425 mg) en metanol/THF (15 ml/15 ml) y, con agitación, se reunió con tribromuro de feniltrimetilamonio (831 mg). Después de agitar durante 3 h a TA se vertió la mezcla de reacción sobre 50 ml de ácido cítrico al 20%, y se agitó durante 1 hora. Tras añadir agua y AE se separó la fase de AE, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se vertió en una solución 2 N de ácido
- 20 sulfúrico (15 ml). Después de reposar durante 2 h a TA se mezcló con agua y se extrajo con AE. La fase en AE se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó y se concentró.

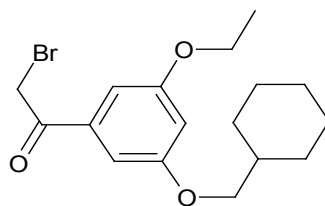
El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 520 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,65 min

[M+H]⁺: 271,1 (met. a)

25 O1.031

2-Bromo-1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-etanona



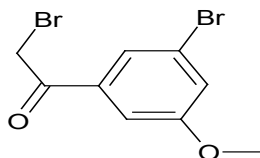
Partiendo de 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-etanona (O2.031, 1,76 g), el compuesto del título se preparó de manera análoga a O1.008. Para la purificación adicional después de la cromatografía sobre gel de sílice se añadió una etapa de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (met. A). Se obtuvieron 370 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,11 min

[M+H]⁺: 355,1 (met. a)

O1.032

2-Bromo-1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-etanona

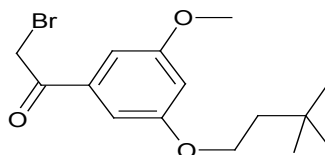


Se disolvió 1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.032, 1,45 g) en metanol/THF (40 ml/40 ml) y mientras se agitaba se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,38 g). Después de agitar durante 24 h a TA se añadieron agua y AE. La fase de AE se separó, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en ACN (50 ml) y a la solución se le añadió ácido sulfúrico 2 N (15 ml). Después de dejar en reposo durante 1 h a TA, se añadió agua y se extrajo dos veces con AE la fase acuosa. La fase de AE se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,39 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,71 (1 H), 7,48 (2 H), 4,97 (2 H), 3,84 (3 H)

O1.033

2-Bromo-1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-metoxi-fenil]-etanona



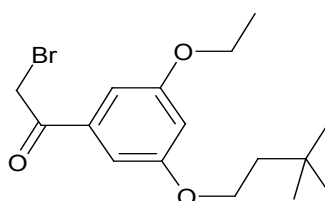
Partiendo de 1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-metoxi-fenil]-etanona (1,11 g), el compuesto del título se preparó de manera análoga a O1.031. Se obtuvieron 127 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,89 min

[M+H]⁺: 329,1 (met. a)

O1.034

2-Bromo-1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil]-etanona



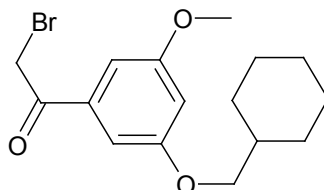
Partiendo de 1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil]-etanona (950 mg), el compuesto del título se preparó de manera análoga a O1.031. Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título, que aún estaba ligeramente impurificado.

Tr de LC-MS: 2,06 min

[M+H]⁺: 343,2 (met. a)

O1.035

2-Bromo-1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-etanona



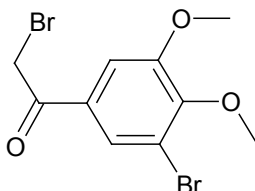
5 Se hizo reaccionar 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.035; 1,33 g) de manera análoga a O1.032. Sin embargo, en lugar de agitar durante 24 h sólo se agitó durante 3 h a TA. Se obtuvieron 950 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,03 min

[M+H]⁺: 341,2 (met. a)

O1.040

2-Bromo-1-(3-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



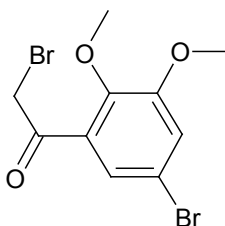
10

Se hizo reaccionar 1-(3-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona (O2.040; 1,22 g) de manera análoga a O1.032. Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,86 (1 H), 7,58 (1 H), 4,96 (2 H), 3,90 (3 H), 3,82 (3 H)

O1.041

15 2-Bromo-1-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-etanona



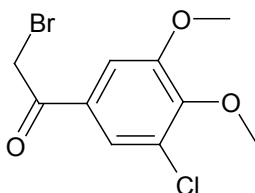
Se hizo reaccionar 1-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-etanona (O2.041; 1,1 g) de manera análoga a O1.032. Se obtuvieron 1,21 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,62 min

[M+H]⁺: 337,0 (met. a)

20 O1.042

2-Bromo-1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



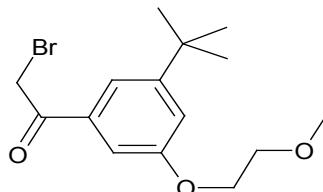
Se hizo reaccionar 1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona (O2.042; 490 mg) de manera análoga a O1.032. Se obtuvieron 577 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,54 min

[M+H]⁺: 293,0 (met. a)

O1.043

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona



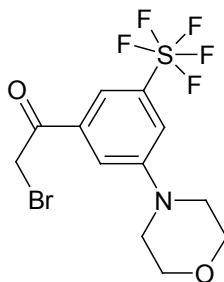
- 5 Se disolvió 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (O2.043; 1 g) en metanol/THF (25 ml/25 ml), se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (882 mg) mientras se agitaba y se agitó a TA durante una noche. Después, se añadieron 50 ml de una solución al 20% de ácido cítrico y la mezcla se agitó durante 1 h. Posteriormente, se añadió DCM (200 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Después, las fases de DCM combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-30% en 30 min). Se obtuvieron 1,31 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,72 min

[M+H]⁺: 329,2 (met. a)

O1.044

2-Bromo-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



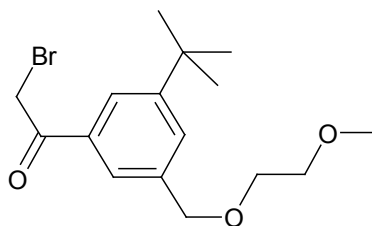
- 15 Se disolvió 1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O2.044; 1,1 g) en metanol/THF (20 ml/20 ml), y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (1,25 g) mientras se agitaba. Después de agitar durante 27 horas a TA se añadieron 50 ml de una solución al 20% de ácido cítrico y se agitó la mezcla durante 1 h. Tras añadir DCM (100 ml) se separó la fase de DCM, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y se vertió a una solución 2N de ácido sulfúrico (20 ml). Después de agitar durante 24 horas a TA se mezcló con agua y se extrajo con AE. La fase de AE se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-60% en 40 min). Se obtuvieron 866 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,69 min

[M+H]⁺: 410,0 (met. a)

O1.045

- 25 2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-etanona

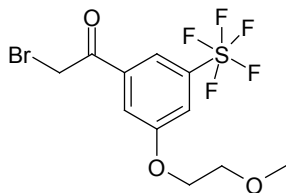


Se hizo reaccionar 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-etanona (O2.045, 508 mg) de manera análoga a O1.032. Se obtuvieron 470 mg del compuesto del título.

- 30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,91 (1 H), 7,76 (1 H), 7,66 (1 H), 4,96 (2 H), 4,56 (2 H), 3,58 (2 H), 3,50 (2 H), 3,26 (3 H), 1,32 (9 H)

O1.050

2-Bromo-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



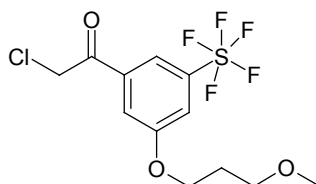
5 Se hizo reaccionar 1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O3.050, 578 mg) de manera análoga a O1.032. Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,70 min

[M+H]⁺: 399,0 (met. a)

O1.051

2-Cloro-1-[3-(3-metoxi-propoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



10 Se disolvió 1-[3-(3-metoxi-propoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O2.051; 670 mg) en metanol/THF (10 ml/10 ml) y mientras se agitaba se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (753 mg). Después de agitar durante 24 h a TA se añadieron agua y AE. La fase de AE se separó, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y a la solución se le añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml). Después de agitar durante 1 h a TA, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con AE. La fase de AE se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-30% en 30 min). Se obtuvieron 722 mg del compuesto del título, que contenía el derivado de bromo análogo como una impureza.

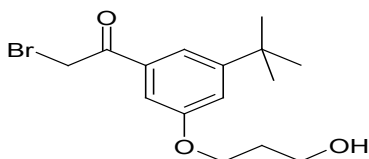
Tr de LC-MS: 1,11 min

[M+H]⁺: 369,0 (met. b)

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
O1.052		1,82 min	343,1 (met. a)	Preparación análoga a O1.013: O2.052; 880 mg; cromatografía: cartucho de 80 g, n-heptano /MtB-éter al 0-30% en 60 min; producto: 629 mg

O1.059

20 2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-etanona



25 Se disolvió 1-[3-terc-butil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]fenil]etanona (O2.059; 3,4 g) en metanol/THF (50 ml/50 ml), y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (4,21 g) mientras se agitaba. Después de agitar durante 3 h a TA se añadió disolución al 20% de ácido cítrico y se agitó durante 1 h. Posteriormente, se añadió AE y se separó la fase de AE. Se secó sobre sulfato magnésico la fase de AE, y se concentró en evaporador rotativo.

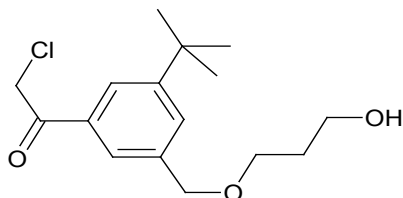
El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 2,49 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,57 min

[M+H]⁺: 329,1 (met. e)

O1.060

5 1-[3-terc-Butil-5-(3-hidroxi-propoximetil)-fenil]-2-cloro-etanona



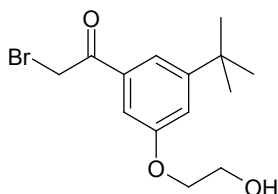
Se hizo reaccionar 1-{3-terc-butil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoximetil]-fenil}-etanona (O2.060; 1,75 g) de manera análoga a O1.063. Se obtuvieron 455 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,47 min

[M+H]⁺: 299,1 (met. a)

10 O1.061

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-etanona



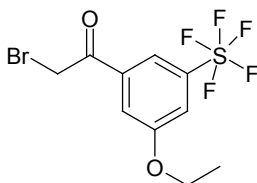
15 Se disolvió 1-{3-terc-butil-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]fenil}etanona (O2.061; 3,9 g) en metanol/THF (60 ml/60 ml), y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (5,03 g) mientras se agitaba. Después de agitar durante 3 h a TA se vertió la mezcla de reacción sobre disolución al 20% de ácido cítrico y se agitó durante 1 h. Después de añadir AE se separó la fase de AE, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 2,56 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,90 min

[M+H]⁺: 315,0 (met. b)

O1.062

20 2-Bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



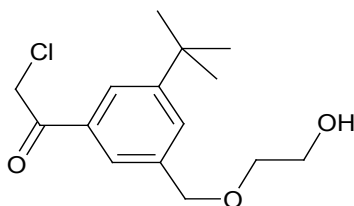
Se hizo reaccionar 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O2.062; 2,24 g) de manera análoga a O1.008. La purificación sobre gel de sílice se llevó a cabo de la manera siguiente: (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 2,07 g del compuesto del título.

25 Tr de LC-MS: 1,83 min

[M+H]⁺: 368,9 (met. a)

O1.063

1-[3-terc-Butil-5-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-2-cloro-etanona

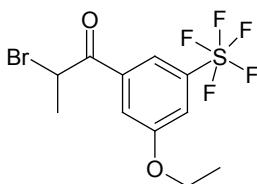


Se disolvió 1-[3-terc-butil-5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoximetil]-fenil]-etanona (O2.063; 2,0 g) en metanol/THF (30 ml/30 ml) y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (2,25 g) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se diluyó con DCM y se lavó una vez con una solución al 5% de tiosulfato sódico. La fase de DCM se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se recogió en THF (200 ml) y se mezcló con ácido clorhídrico 3 N (30 ml). Después de un reposo de 1 h, se añadieron AE y agua, y se separó la fase de AE. La fase de AE se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 40 min). Se obtuvieron 774 mg del compuesto del título.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,87 (1 H), 7,76 (1 H), 7,67 (1 H), 5,21 (2 H), 4,66 (1 H), 4,56 (2 H), 3,56 (2 H), 3,49 (2 H), 1,32 (9 H)

O1.064

2-Bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona



Se disolvió 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]propan-1-ona (O2.064; 150 mg) en THF (15 ml) y se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (185 mg) a TA mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 5 h, se mezcló con agua y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se añadió AE. La fase de AE se separó, y la fase de agua alcalina se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, se alcalinizaron con hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajeron cinco veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se aislaron 120 mg del compuesto del título.

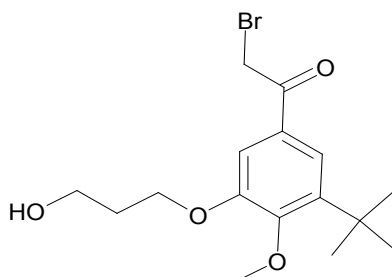
Tr de LC-MS: 1,29 min

[M+H]⁺: 383,0 (met. b)

Número		Tr de LC-MS	[M+H] ⁺	Comentario:
O1.070		0,96 min	345,1 (met. b)	Preparación análoga a O1.071: O2.070: 6,68 g; producto: 3,3 g

O1.071

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxi-fenil]-etanona



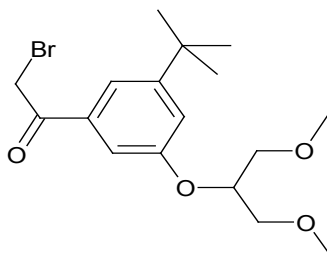
Se disolvió 1-[3-tert-butyl-4-methoxy-5-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propoxi]-fenil]-etanona (O2.071; 12,7 g) en metanol/THF (200/200 ml) y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (13,1 g) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se diluyó con DCM y se lavó una vez con una solución al 5% de tiosulfato sódico. La fase de DCM se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo (100 ml) y se mezcló con ácido bromhídrico al 48% (5.91 ml). La mezcla se dejó en reposo durante 1 h, después se mezcló con agua, se extrajo por agitación con AE y las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 3,29 g del compuesto del título.

10 Tr de LC-MS: 1,01 min

[M+H]⁺: 359,1 (met. b)

O1.072

2-Bromo-1-[3-tert-butyl-5-(2-methoxy-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-etanona



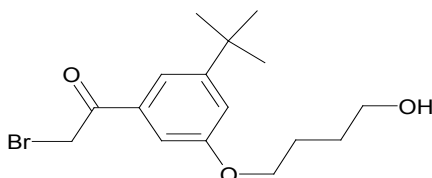
15 Se disolvió 1-[3-tert-butyl-5-(2-methoxy-1-metoximetiletoxi)fenil]etanona (O2.072; 1,64 g) en metanol/THF (30/30 ml) y se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (2,09 g) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se diluyó con DCM y se lavó una vez con una solución al 5% de tiosulfato sódico. La fase de DCM se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-30% en 60 min). Se obtuvieron 890 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,77 min

[M+H]⁺: 373,0 (met. a)

20 O1.073

2-Bromo-1-[3-tert-butyl-5-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-etanona



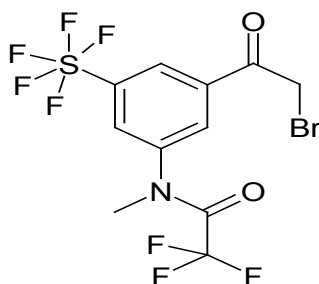
25 Se hizo reaccionar 1-[3-tert-butyl-5-(4-hidroxi-butoxi)fenil]etanona (O2.073; 2,08 g) de manera análoga a O1.043. La purificación sobre gel de sílice se llevó a cabo de la manera siguiente: (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 1,8 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,01 min

[M+H]⁺: 343,0 (met. b)

O1.075

N-[3-(2-Bromoacetil)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida



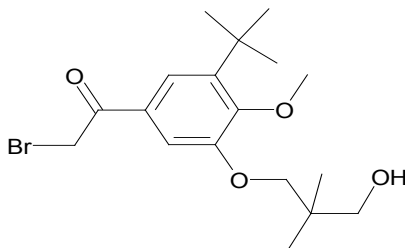
Se disolvió N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanyl)fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (O2.075; 1,03 g) en una mezcla de metanol (20 ml) y THF (20 ml). Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,05 g) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 5 h, la mezcla se dejó en reposo durante una noche, después se añadió más cantidad de tribromuro de feniltrimetilamonio (100 mg) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en ácido sulfúrico 2 N y se agitó durante 10 min. Después, la fase acuosa se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y, después de separar el desecante por filtración, se llevaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título, que tenía suficiente pureza para las siguientes reacciones.

10 Tr de LC-MS: 1,72 min

[M+H]⁺: 449,9 (met. a)

O1.085

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-fenil]-etanona



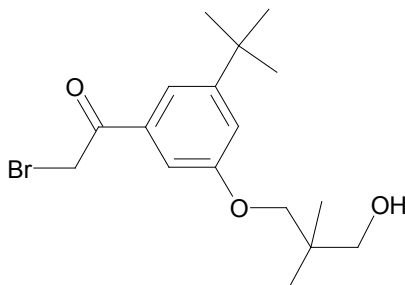
15 Se hizo reaccionar éster 3-(5-acetil-3-terc-butil-2-metoxi-fenoxi)-2,2-dimetil-propílico de ácido acético (O2.085; 1,16 g) y se elaboró de manera análoga a O1.008. La purificación sobre gel de sílice se realizó como se indica a continuación: (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-70% en 60 min). Se obtuvieron 867 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,80 min

[M+H]⁺: 387,1 (met. a)

O1.086

20 2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-etanona



Se hizo reaccionar 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-etanona (O2.086; 388 mg) y se elaboró y purificó de manera análoga a O1.085. Se obtuvieron 311 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,78 min

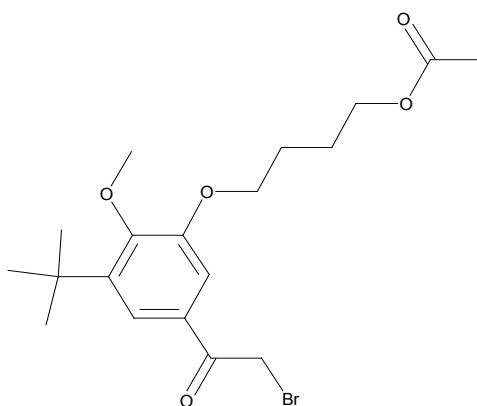
[M+H]⁺: 357,0 (met. a)

25 O1.090

2-Bromo-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanyl)-fenil]-etanona

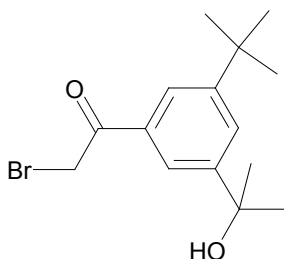
5 Tr de LC-MS: 0,94 min [M+H]⁺: 385,0 (met. b)

Ester 4-[5-(2-bromo-acetil)-3-terc-butil-2-metoxi-fenoxi]-butílico de ácido acético



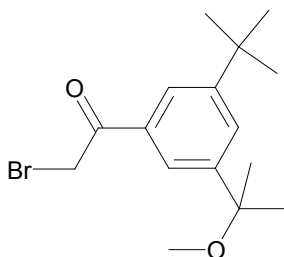
Tr de LC-MS: 1,21 min [M+H]⁺: 415,1 (met. b)

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-etanona



Tr de LC-MS: 1,10 min [M+H+-H2O]⁺: 295,1 (met. b)

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(1-metoxi-1-metiletil)-fenil]-etanona



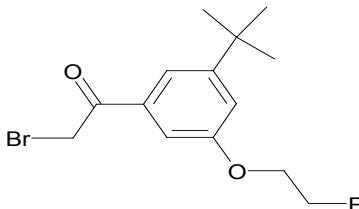
- 5 Se dispuso previamente 1-[3-terc-butil-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona (O2.100; 500 mg) en una mezcla de THF y metanol (3,5/3,5 ml) con agitación a TA y se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (800 mg). Después de agitar a TA durante 7 h, se mezcló con agua y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después se extrajo tres veces con AE, se secaron sobre sulfato magnésico las fases de AE combinadas, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de n-heptano/AE). Se obtuvieron 454 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,23 min

[M+H-HOMe]⁺: 295,1 (met. b)

O1.105

- 10 2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-etanona ZSI2.063



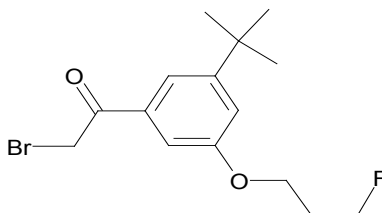
- 15 Se disolvió 1-[3-terc-butil-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-etanona (O2.105; 600 mg) en metanol/THF (15/15 ml). Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (950 mg) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 3 h se añadió agua (5 ml) y se llevó a sequedad. El residuo se mezcló con DCM (200 ml) y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml). La fase de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces más con DCM. Las fases de DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-60% en 40 min). Se obtuvieron 560 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,19 min

[M+H]⁺: 317,1 (met. b)

O1.106

- 20 2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3-fluoropropoxi)-fenil]-etanona



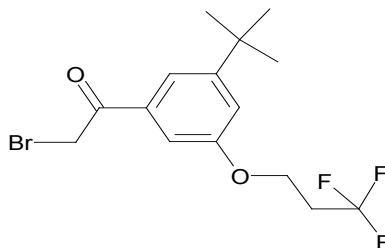
Se hizo reaccionar 1-[3-terc-butil-5-(3-fluoropropoxi)-fenil]-etanona (630 mg) de manera análoga a O1.105, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 510 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,23 min

[M+H]⁺: 331,1 (met. b)

- 25 O1.107

2-Bromo-1-[3-terc-butil-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-etanona



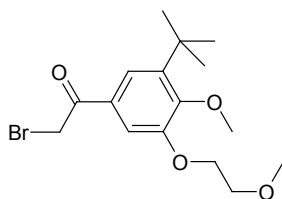
5 Se disolvió 1-[3-terc-butil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]etanona (O2.107; 170 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y metanol (3 ml). Con agitación se introdujo tribromuro de feniltrimetilamonio (222 mg, 0,59 mmol) y se agitó durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-heptano:acetato de etilo). Rendimiento: 42 mg.

Tr de LC-MS: 1,19 min

[M+H]⁺: 367,1 (met. b)

O1.110

2-Bromo-1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona



10

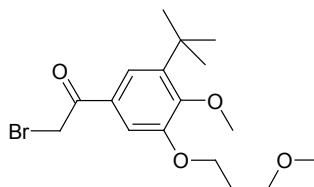
Se hizo reaccionar 1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-fenil]-etanona (O2.110; 1,17 g) de manera análoga a O1.008, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 1,18 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,10 min

[M+H]⁺: 359,1 (met. b)

O1.111

15 2-Bromo-1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etanona



Se hizo reaccionar 1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)-fenil]-etanona (O2.111; 1,49 g) de manera análoga a O1.008, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 1,65 g del compuesto del título.

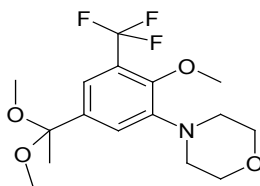
Tr de LC-MS: 1,16 min

[M+H]⁺: 373,0 (met. b)

20 O2

O2.004

4-[5-(1,1-Dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina



25 Se dispuso previamente 1-bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benceno (O3.004; 700 mg) en dioxano (7 ml) y después se mezcló sucesivamente con acetato de Pd(II) (46 mg), carbonato de cesio (2 g),

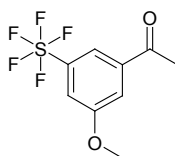
9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (118 mg) y morfolina (0,27 ml). Después se calentó la mezcla de reacción durante 7 horas a 90°C y después se dejó reposar durante una noche. A continuación se filtró y se concentró en evaporador rotativo el filtrado. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, gradiente de n-heptano/AE). Se obtuvieron 433 mg del compuesto del título.

5 Tr de LCMS: 1,55 min

[M+H]⁺: 304,0 (met. a)

O2.007

1-[3-Metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

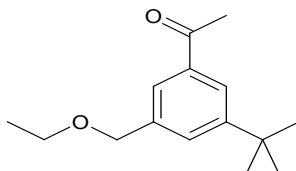


10 Se disolvió 3,N-dimetoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.007; 2,0 g) en THF absoluto (60 ml) y mientras se agitaba a 0°C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (5,2 ml, 3 M en éter dietílico). Después se retiró el baño de refrigeración y se agitó durante 2 h a TA. Mientras se enfriaba, se añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando HPLC preparativa (met. A). Las fracciones del producto, cada una de ellas limpia, se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,63 g del compuesto del título.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) [ppm]: 7,87 (1 H), 7,75 (1 H), 7,67 (1 H), 3,91 (3 H), 2,64 (3 H)

O2.008

20 1-(3-terc-Butil-5-etoximetil-fenil)-etanona



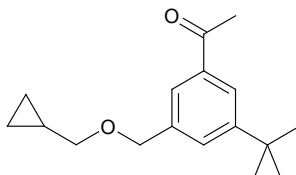
Se hizo reaccionar 3-terc-butil-N-metoxi-5-metoximetil-N-metil-benzamida (O3.008; 854 mg) de manera análoga a O2.043. Se obtuvieron 550 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 1,70 min

[M+H]⁺: 235,3 (met. a)

25 O2.009

1-(3-terc-Butil-5-ciclopropilmetoximetil-fenil)-etanona



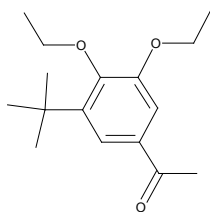
Partiendo de éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroximetil-benzoico y bromuro de bromuro de ciclopropilmetilo se preparó el compuesto del título (600 mg) de manera análoga a O5.008 hasta O2.008.

30 Tr de LCMS: 1,81 min

[M+H]⁺: 261,2 (met. a)

O2.010

1-(3-terc-Butil-4,5-dietoxi-fenil)-etanona



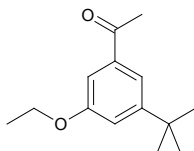
- 5 Se disolvieron 1-(3-tert-butyl-4-ethoxy-5-hidroxi-fenil)-etanona (O3.010; 470 mg) y yoduro de etilo (193 μ l) en DMF (6,2 ml) y se añadió hidruro sódico (57 mg). Después de agitar durante 0,5 h a TA, se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-30% en 60 min). Se obtuvieron 420 mg del compuesto del título.

Tr de LCMS: 1,93 min

[M+H]⁺: 265,2 (met. a)

O2.011

1-(3-tert-Butil-5-etoxi-fenil)-etanona



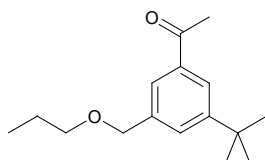
- 10 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-tert-butyl-5-hidroxi-benzoico (O6.043) con yoduro de etilo de manera análoga a O5.043 y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 390 mg.

Tr de LCMS: 1,72 min

[M+H]⁺: 221,3 (met. a)

O2.012

- 15 1-(3-tert-Butil-5-propoximetil-fenil)-etanona



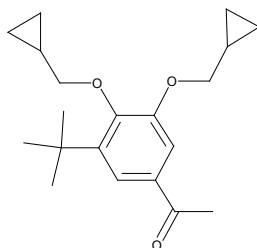
Partiendo de éster metílico de ácido 3-tert-butyl-5-hidroximetil-benzoico y yoduro de propilo, se preparó el compuesto del título (333 mg) de manera análoga a O5.008 hasta O2.008.

Tr de LCMS: 1,81 min

[M+H]⁺: 261,2 (met. a)

- 20 O2.013

1-(3-tert-Butil-4,5-bis-ciclopropilmetoxi-fenil)-etanona



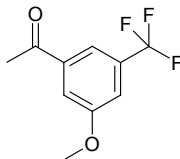
Partiendo de 2-bromo-6-tert-butyl-4-(1,1-dimetoxi-etil)-fenol y bromuro de ciclopropilo, se preparó el compuesto del título (547 mg) de manera análoga a O4.010 hasta O2.010.

- 25 Tr de LCMS: 2,10 min

[M+H]⁺: 317,4 (met. a)

O2.014

1-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona

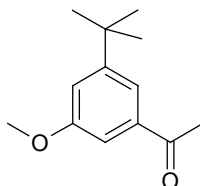


Se dispuso previamente 3,N-dimetoxi-N-metil-5-trifluorometil-benzamida (O3.014; 460 mg) en THF (15 ml) y se disolvió a TA y bajo Ar. Después se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3 M en éter dietílico). Después se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Después, mientras se enfriaba con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1 N, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 349 mg del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,80 (1 H), 7,73 (1 H), 7,53 (1 H), 3,92 (3 H), 2,66 (3 H)

O2.015

1-(3-terc-Butil-5-metoxi-fenil)-etanona



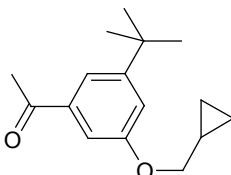
Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) de manera análoga a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 880 mg.

Tr de LCMS: 1,65 min

[M+H]⁺: 207,1 (met. a)

O2.016

1-(3-terc-Butil-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-etanona



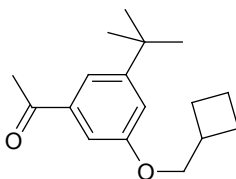
Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) de manera análoga a O5.043 con bromuro de ciclopropilmetilo y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 1,02 g.

Tr de LCMS: 1,86 min

[M+H]⁺: 247,1 (met. a)

O2.017

1-(3-terc-Butil-5-ciclobutylmetoxi-fenil)-etanona



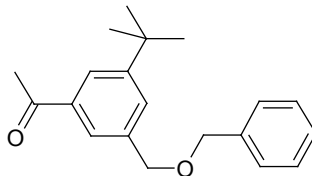
Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) de manera análoga a O5.043 con bromometilciclobutano y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 252 mg.

Tr de LCMS: 2,07 min

[M+H]⁺: 261,2 (met. a)

O2.018

1-(3-Benciloximetil-5-terc-butil-fenil)-etanona



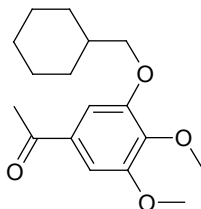
- 5 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroximetil-benzoico de manera análoga a O5.043 con bromuro de bencilo y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.008 hasta O2.008. Se obtuvieron 638 mg.

Tr de LCMS: 1,93 min

[M+H]⁺: 297,2 (met. a)

O2.019

- 10 1-(3-Ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



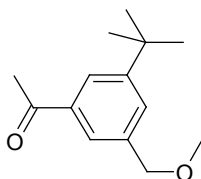
Se hizo reaccionar 3-ciclohexilmetoxi-4,5,N-trimetoxi-N-metil-benzamida (420 mg) de manera análoga a O2.059 y se elaboró. No se realizó purificación con gel de sílice. Se obtuvieron 370 mg.

Tr de LCMS: 1,82 min

[M+H]⁺: 293,2 (met. a)

- 15 O2.020

1-(3-terc-Butil-5-metoximetil-fenil)-etanona



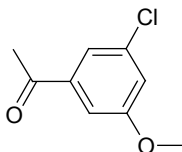
- 20 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroximetil-benzoico de manera análoga a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.008 hasta O2.008. Se obtuvieron 1,54 g.

Tr de LCMS: 1,58 min

[M+H]⁺: 221,1 (met. a)

O2.021

1-(3-Cloro-5-metoxi-fenil)-etanona

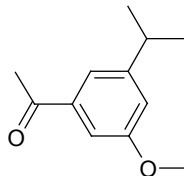


- 25 Se hizo reaccionar ácido 3-cloro-5-metoxi-benzoico (3 g) de manera análoga a O3.043/O2.043 con cloruro de tionilo (23,3 ml) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,57 g) y bromuro de metilmagnesio (8,91 ml). Se obtuvieron 2,42 g.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,54 (1 H), 7,40 (1 H), 7,30 (1 H), 3,84 (3 H), 2,58 (3 H)

O2.030

1-(3-Isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona



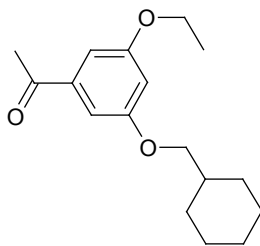
- 5 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-isopropil-benzoico de manera análoga a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 425 mg.

Tr de LC-MS: 1,54 min

[M+H]⁺: 193,1 (met. a)

O2.031

- 10 1-(3-Ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-etanona



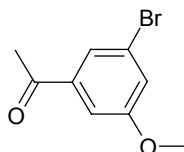
- 15 Se disolvieron 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-etanona (1,0 g) y bromuro de etilo (0,531 ml) a TA en DMF (20 ml) y se añadió hidruro sódico (189 mg). Después de agitar durante 2 h a 50°C, se añadió bromuro de ciclohexilmetilo (1,36 ml), seguido de más hidruro sódico (315 mg). Después de calentar de nuevo durante 2 h a 50°C se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 378 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,07 min

[M+H]⁺: 277,2 (met. a)

O2.032

- 20 1-(3-Bromo-5-metoxi-fenil)-etanona



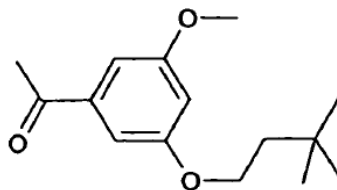
Se transformó éster metílico de ácido 3-bromo-5-metoxi-benzoico (O5.032; 2,50 g) de manera análoga a la secuencia O4.043, O3.043 y O2.059 en el compuesto del título. Se obtuvieron 1,45 g.

Tr de LC-MS: 1,46 min

[M+H]⁺: 229,0 (met. a)

- 25 O2.033

1-[3-(3,3-Dimetoxi-butoxi)-5-metoxifenil]-etanona



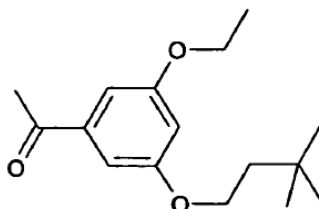
- 5 Se disolvieron 1-(3-hidroxi-5-metoxifenil)-etanona (O3.033; 1,12 g) y 1-yodo-3,3-dimetilbutano (1,57 g) en DMF (20 ml) y se añadió hidruro sódico (194 mg). Después de agitar durante 2 h a TA se eliminó la DMF. El residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50% de n-heptano/AE en 30 min). Se obtuvieron 850 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,83 min

[M+H]⁺: 251,1 (met. a)

O2.034

1-[3-(3,3-Dimetoxi-butoxi)-5-etoxifenil]etanona



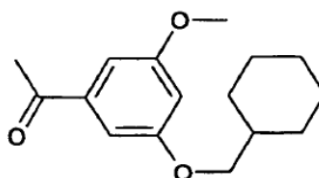
- 10 Se hizo reaccionar 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-etanona (3,0 g) de manera análoga a O2.031. Sin embargo, en lugar de emplear bromuro de ciclohexilo se empleó 1-bromo-3,3-dimetilbutano. Tras la cromatografía se obtuvieron 960 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,99 min

[M+H]⁺: 265,2 (met. a)

O2.035

- 15 1-(3-Ciclohexilmetoxi-5-metoxifenil)-etanona



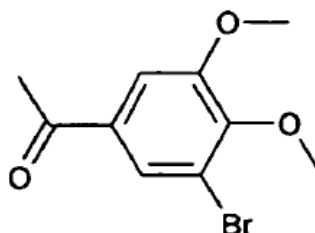
- 20 Se disolvieron 1-(3-hidroxi-5-metoxifenil)-etanona (O3.033; 1,5 g) y bromometil-ciclohexano (1,76 g) en DMF (20 ml) y se añadió hidruro sódico (260 mg). Después de agitar durante 24 h a 50°C se eliminó la DMF. El residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50% de n-heptano/AE en 30 min). Se obtuvieron 1,33 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,93 min

[M+H]⁺: 263,2 (met. a)

O2.040

1-(3-Bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona

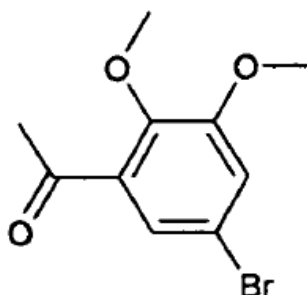


Se transformó ácido 3-bromo-4,5-dimetoxi-benzoico (2,0 g) de manera análoga a O3.043 en el derivado de benzamida y este último de manera análoga a O2.059 en el compuesto del título. Se obtuvieron 1,22 g del compuesto del título.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,78 (1 H); 7,53 (1 H); 3,90 (3 H); 3,82 (3 H); 2,57 (3 H),

5 O2.041

1-(5-Bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-etanona



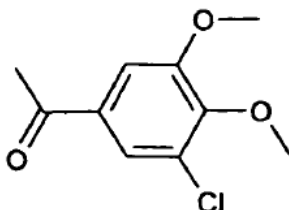
Se transformó ácido 5-bromo-2,3-dimetoxi-benzoico (2 g) de manera análoga a O3.043 en el derivado de benzamida y este último de manera análoga a O2.059 en el compuesto del título. Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.

10 Tr de LC-MS: 3,70 min

[M+H]⁺: 259,0 (met. d)

O2.042

1-(3-Cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



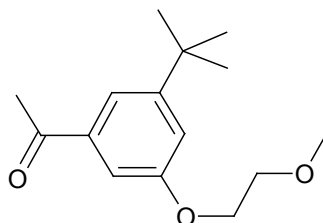
15 Se transformó ácido 3-cloro-4,5-dimetoxi-benzoico (1 g) de manera análoga a O3.043 en el derivado de benzamida y este último de manera análoga a O2.059 en el compuesto del título. Se obtuvieron 495 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,55 min

[M+H]⁺: 215,1 (met. a)

O2.043

1-[3-terc-Butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona



20 Se disolvió 3-terc-butil-N-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-N-metilbenzamida (O3.043; 1,35 g) en THF (40 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,05 ml, 3 M en éter) a 0°C y después se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Después, se mezcló con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con agitación tres veces con AE. Después, las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-30% en 30 min). Se obtuvieron 1,0 g del compuesto del título.

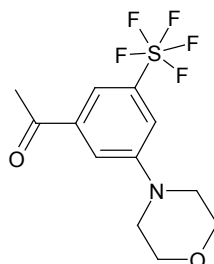
25

Tr de LC-MS: 1,58 min

[M+H]⁺: 251,3 (met. a)

O2.044

1-[3-Morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



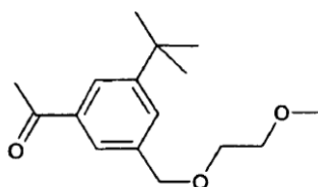
- 5 Se hizo reaccionar N-metoxi-N-metil-3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.044; 2,38 g) de manera análoga a O2.043 y se elaboró. La purificación se realizó usando gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-70% en 40 min). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,57 min

[M+H]⁺: 332,0 (met. a)

O2.045

1-[3-terc-Butil-5-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-etanona

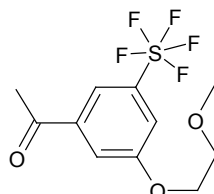


- 10 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-metil-benzoico (6,0 g) de manera análoga a O5.043 con 1-bromo-2-metoxi-etano para dar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxi-etoximetil)-benzoico. Este último se transformó en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 508 mg del compuesto del título.

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,85 (1 H); 7,73 (1 H); 7,63 (1 H); 4,56 (2 H); 3,58 (2 H); 3,50 (2 H); 3,26 (3 H); 2,58 (3 H); 1,32 (9 H)

O2.050

1-[3-(2-Metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



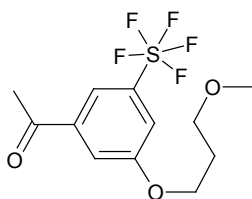
- 20 Se disolvieron 1-[3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O3.050; 592 mg) y 1-bromo-2-metoxi-etano (255 µl) en DMF (14,8 ml) y se añadió hidruro sódico (65 mg). Después de agitar durante 2 h a TA se añadió bromuro adicional (80 µl) y se calentó durante 12 h a 50°C. Después se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 578 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,58 min

[M+H]⁺: 321,1 (met. a)

25 O2.051

1-[3-(2-Metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



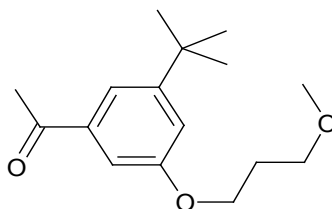
5 Se disolvieron 1-[3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona (O3.050; 700 mg) y 1-bromo-2-metoxi-propano (490 mg) en DMF (10 ml) y se añadió hidruro sódico (77 mg). Después de agitar durante 2 h a TA se añadió bromuro adicional (100 µl) y se calentó durante 6 h a 50°C. Después se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 670 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,71 min

[M+H]⁺: 335,1 (met. a)

O2.052

1-[3-terc-Butil-5-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etanona



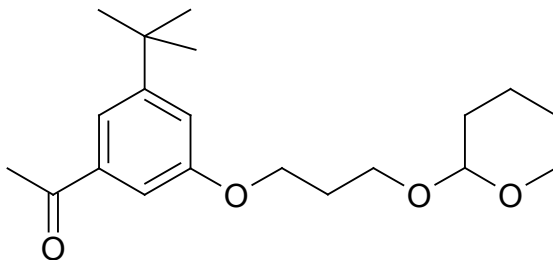
10 Partiendo de éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) y 1-bromo-3-metoxipropano se siguió la secuencia sintética de O5.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 880 mg de compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,71 min

[M+H]⁺: 265,3 (met. a)

O2.059

1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-etanona

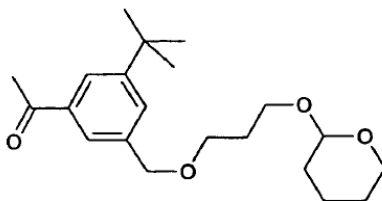


15 Se disolvió 3-terc-butil-N-metoxi-N-metil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzamida (O3.059; 5,49 g) en THF (100 ml), se enfrió a 0°C y se añadió litio-bis-(trimetilsilil)-amida (14,47 ml, 1M en MtB-éter). Después de agitar durante 30 min a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,65 ml, 3 M en éter). El baño de refrigeración se retiró y, después de agitar durante 2 h a TA, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo agitando con AE. Después se secaron las fases de AE sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron en evaporador rotativo. El residuo se purificó sobre gel de sílice (200 g, 4:1 de n-heptano/AE). Se obtuvieron 3,4 g del compuesto del título.

20 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) [ppm] (señales representativas): 7,53 (1 H); 7,28 (1 H); 7,17 (1 H); 4,57 (1 H, -O-C(-C)H-O-); 4,11 (2 H); 2,57 (3 H)

25 O2.060

1-[3-terc-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoximetil]-fenil]-etanona

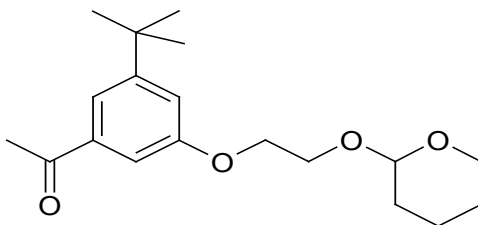


5

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,84 (1 H); 7,73 (1 H); 7,61 (1 H); 4,53 (2 H); 4,51 (1 H, -O-C(-C)H-O-); 2,58 (3 H)

O2.061

1-{3-terc-Butil-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-etanona



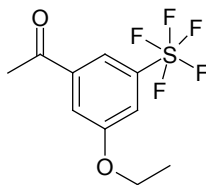
10

Partiendo de éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahydro-pirano se siguió la secuencia sintética O5.059 a O2.059. Se obtuvieron 3.9 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,53 (1 H), 7,31 (1 H), 7,20 (1 H), 4,66 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,20 (2 H), 2,58 (3 H)

15 O2.062

1-[3-Etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



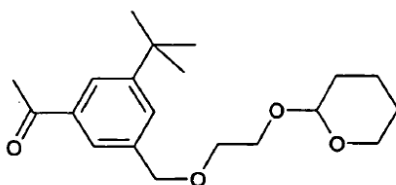
Se hizo reaccionar 3-etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.062; 2,60 g) de manera análoga a O2.007 y se elaboró. No se realizó purificación con gel de sílice. Se obtuvieron 2,25 g del compuesto del título.

20 Tr de LC-MS: 1,72 min

[M+H]⁺: 291,0 (met. a)

O2.063

1-{3-terc-Butil-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoximetil]-fenil}-etanona



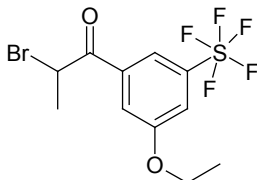
25 en el compuesto del título de manera análoga a la secuencia O4.059 a O2.059. Se obtuvieron 2,0 g del compuesto

del título.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,85 (1 H); 7,74 (1 H); 7,63 (1 H); 4,60 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,58 (2 H), 2,58 (3 H)

O2.064

5 1-[3-Etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona



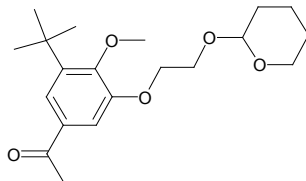
10 Se disolvió 3-etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.062; 170 mg) en THF absoluto (30 ml) y se añadió gota a gota a 0°C con agitación bromuro de etilmagnesio (0,65 ml; 2 M en dietil éter). Después de la adición se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Después se añadió más bromuro de etilmagnesio (0,1 ml) y se siguió agitado durante otras 2 h. Mientras se enfriaba, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 150 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,26 min

[M+H]⁺: 305,1 (met. b)

15 O2.070

1-{3-terc-Butil-4-metoxi-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-etanona

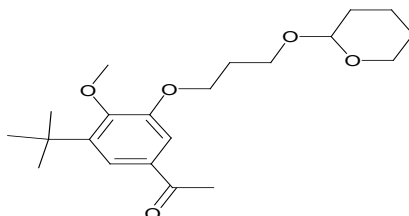


20 De manera análoga a O2.071 se hizo reaccionar 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 5,0 g) con 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (5,64 g). Sin embargo, el producto bruto se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 6,68 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,50 (2 H, aromático), 4,70 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 3,90 (3 H, -OCH₃), 2,54 (3 H, acetilo)

O2.071

1-{3-terc-Butil-4-metoxi-5-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propoxi]fenil}etanona

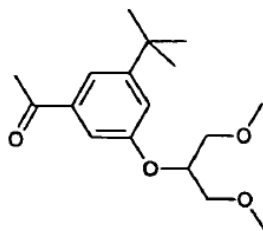


25 Se disolvieron 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 6,9 g) y 2-(3-bromopropoxi)-tetrahidropirano (8,31 g) en DMF (80 ml) y se añadió hidruro sódico (894 mg). Después de agitar durante 5 h a TA, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió en AE. La fase en AE se lavó con agua, se secó y se concentró. Se obtuvieron 12,7 g del compuesto del título como producto bruto con pureza suficiente.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 4,57 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 2,54 (3 H, acetilo)

O2.072

1-[3-terc-Butil-5-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-etanona



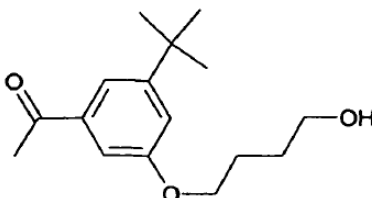
Se transformó éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-benzoico (O5.072;) de manera análoga a O4.043, O3.059 y O2.043 en el compuesto del título (1,65 g). No se realizó cromatografía en el último paso.

5 Tr de LC-MS: 1,63 min

[M+H]⁺: 295,1 (met. a)

O2.073

1-[3-terc-Butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-etanona



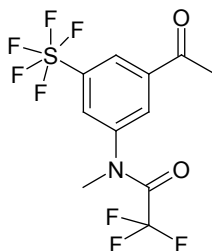
10 Se hizo reaccionar 3-terc-butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-N-metoxi-N-metil-benzamida (O3.073, 3,47 g), se elaboró y se purificó de manera análoga a O2.043. La purificación sobre gel de sílice se realizó como sigue: cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 2,08 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,92 min

[M+H]⁺: 265,1 (met. b)

O2.075

N-[3-Acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida



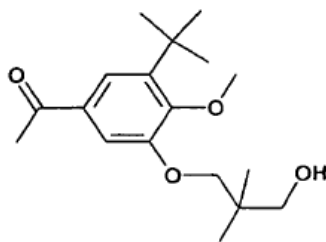
15 En un aparato de microondas se disolvió N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (O3.075; 0,25 g) en dimetoxietano absoluto (7,5 ml), se añadió carbonato potásico pulverizado, y se mezcló con yodometano (80 µl). A continuación se calentó en el microondas durante 40 minutos a 100°C. Después de haber hecho reaccionar más N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (4 x 250 mg) de la manera que se ha descrito, se trataron conjuntamente las cinco preparaciones, siendo decantadas del carbonato potásico mientras se enfriaba con hielo en ácido clorhídrico 1N. Tras repetido lavado del residuo de carbonato potásico con dimetoxietano se extrajo la fase acuosa cinco veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo a presión reducida, y se extrajeron cinco veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,03 g del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,62 min

[M+H]⁺: 372,0 (met. a)

O2.085

1-[3-terc-Butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-fenil]-etanona



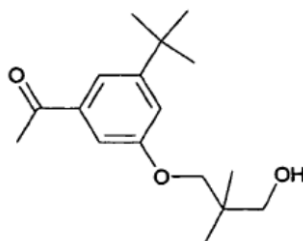
Se disolvieron 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 2,00 g) y acetato de 3-bromo-2,2-dimetil-propilo (2,54 g) en DMF (15 ml) y se añadió carbonato de cesio (3,69 g). Después de agitar durante 2,5 h a 150°C y una presión máxima de 15 bar en el microondas se añadieron otros 0,5 equiv. del bromuro y se colocó en el microondas a 150°C durante 2 h más. Después se concentró el preparado en un evaporador rotativo y se distribuyó el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase de DCM, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 1,17 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,92 min

[M+H]⁺: 351,1 (met. a)

O2.086

1-[3-terc-Butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-etanona



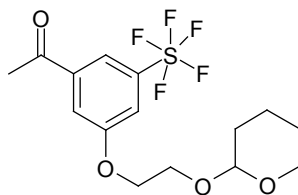
Se hizo reaccionar 3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-N-metoxi-N-metil-benzamida (O3.086, 910 mg), se elaboró y se purificó de manera análoga a O2.059. Se obtuvieron 388 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,65 min

[M+H]⁺: 279,1 (met. a)

O2.090

1-{3-(Pentafluorosulfanil)-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-etanona

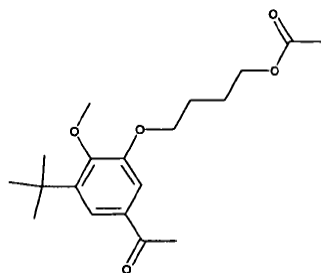


Se disolvieron 1-[3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O3.050; 700 mg) y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidropirano (670 mg) en DMF (15 ml) y se añadió hidruro de sodio (77 mg). Después de agitar durante 2 h a TA se calentó durante 4 h a 50°C y se dejó reposar durante un fin de semana. Después se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE. La fase de AE se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (100 g, n-heptano/AE 4:1). Se obtuvieron 813 mg del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,87 (1 H), 7,80 (1 H), 7,71 (1 H), 4,66 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,35 (2 H), 2,66 (3 H)

O2.095

Ester 4-(5-acetil-3-terc-butil-2-metoxi-fenoxi)-butílico de ácido acético



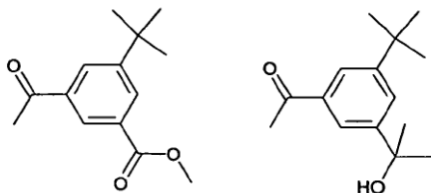
Se hizo reaccionar 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070, 6,9 g) y se elaboró de manera análoga a O2.071. Se empleó como bromuro el éster 4-bromobutílico de ácido acético (7,27 g). Se obtuvieron 10,5 g del compuesto del título.

5 Tr de LC-MS: 1,14 min

[M+H]⁺: 337,1 (met. b)

O2.100

Ester metílico de ácido 3-acetil-5-terc-butil-benzoico y 1-[3-terc-butil-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona



10 Se disolvió éster metílico de ácido 5-terc-butil-N-metoxi-N-metil-isoftalamídico (O3.100; 10,4 g) en THF (150 ml), bajo argón y a TA. Después se añadió gota a gota, con agitación, bromuro de metilmagnesio (19 ml; 3 M en dietil éter) a 0°C. Después de 10 min se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3,5 h a TA. A continuación se mezcló, mientras se enfriaba con hielo, con ácido clorhídrico 1 N y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con AE, y las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice. Se obtuvieron 7,0 g de éster metílico de ácido 3-acetil-5-terc-butil-benzoico y 550 mg de 1-[3-terc-butil-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona.

15 Ester metílico de ácido 3-acetil-5-terc-butil-benzoico

Tr de LC-MS: 1,13 min

[M+H]⁺: 235,2 (met. b)

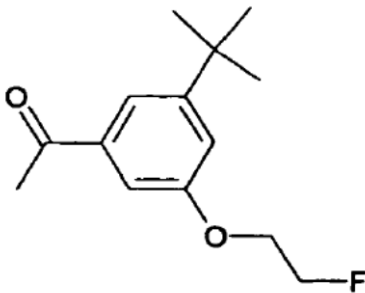
1-[3-terc-Butil-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona

Tr de LC-MS: 1,03 min

[M+H]⁺+OH: 217,2 (met. b)

20 O2.105

1-[3-terc-Butil-5-(2-fluoroetoxi)-fenil]-etanona ZSI2.060



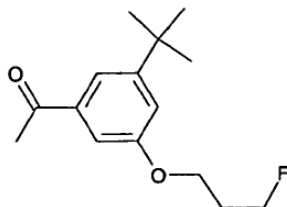
25 Se disolvió 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-fenil)-etanona (O3.106; 500 mg) en DMF (10 ml) y se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (195 µl) con agitación. A TA se añadió hidruro sódico (80 mg). Después de agitar durante 3 h a TA se dejó reposar durante una noche y después se añadió hidruro sódico adicional (20 mg) y se agitó durante otras 2 h. Después se añadió agua y se llevó a sequedad. El residuo se recogió en AE y se lavó tres veces con agua. La fase en AE se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 600 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,13 min

[M+H]⁺: 239,1 (met. b)

O2.106

1-[3-terc-Butil-5-(3-fluoropropoxi)-fenil]-etanona



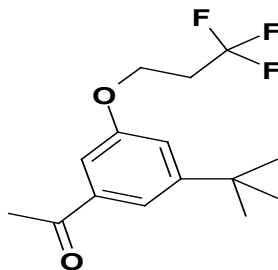
- 5 Se hizo reaccionar 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-fenil)-etanona (O3.106, 500 mg) y se elaboró de manera análoga a O2.105. Se obtuvieron 630 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,16 min

[M+H]⁺: 253,2 (met. b)

O2.107

1-[3-terc-Butil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)-fenil]-etanona



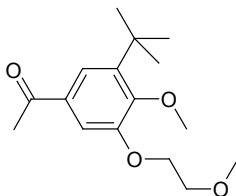
- 10 A una disolución de 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-fenil)-etanona (O3.106; 300 mg, 1,56 mmol), 3,3,3-trifluoropropanol (178 mg, 1,56 mmol) y trifenilfosfina (409 mg, 1,56 mmol) en diclorometano (5 ml) a TA se añadió una disolución de di-(4-clorobencil) azodicarboxilato (573 mg, 1,56 mmol) en diclorometano (1 ml). Se agitó la mezcla durante 5 días y después se filtró. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (n-heptano:acetato de etilo). Rendimiento: 170 mg, 38%.

Tr de LC-MS: 1,14 min

[M+H]⁺: 289,2 (met. b)

O2.110

1-[3-terc-Butil-4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona



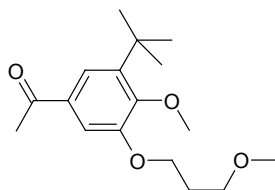
- 20 Se disolvieron 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 2,00 g) y 1-bromo-2-metoxi-etano (1,5 g) en DMF (20 ml) y se añadió hidruro sódico (259 mg). Después de agitar durante 3 h a TA, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se eliminó la DMF y el residuo se disolvió en AE. La fase de AE se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-40% en 60 min). Se obtuvieron 1,17 g del compuesto del título.

25 Tr de LC-MS: 1,03 min

[M+H]⁺: 281,1 (met. b)

O2.111

1-[3-terc-Butil-4-metoxi-5-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etanona



Se hicieron reaccionar 1-(3-terc-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070, 2,00 g) y 1-bromo-3-metoxipropano (1,65 g), se elaboró y se purificó de manera análoga a O2.110. Se obtuvieron 1,50 g del compuesto del título.

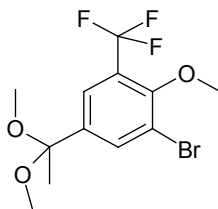
Tr de LC-MS: 1,09 min

[M+H]⁺: 295,2 (met. b)

5 O3

O3.004

1-Bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benceno

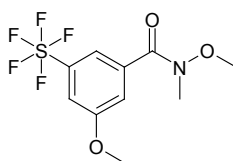


10 Se disolvió 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (O4.004; 6,8 g) y se mezcló sucesivamente con ácido DL-10-canfosulfónico (111 mg) y ortoformiato de trimetilo (8 ml). Después de agitar durante 2 h a TA se añadieron DMF (75 ml), carbonato potásico (4,98 g) y después lentamente y mientras se enfriaba con hielo yodometano (3 ml). Después de agitar durante 4 h a TA se dejó reposar durante una noche, luego se mezcló la mezcla de reacción con n-heptano/agua, y se separó la fase orgánica. Se extrajo una vez más la fase acuosa agitando con n-heptano y después se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se
15 obtuvieron 7 g del compuesto del título con suficiente pureza.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,90 (1 H), 7,62 (1 H), 3,89 (3 H), 3,10 (6 H), 1,49 (3 H)

O3.007

3,N-Dimetoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida

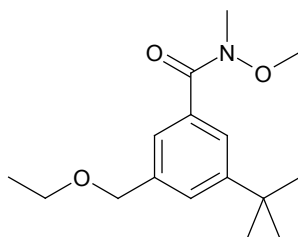


20 Se disolvió éster metílico de ácido 3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O4.007; 2,5 g) en THF absoluto (65 ml) y se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 g). Después, la mezcla se enfrió a -15°C y se añadió gota a gota disolución de bromuro de isopropilmagnesio (13,59 ml, 2 M en THF). Después de agitar durante 20 min, se retiró el baño de refrigeración y se agitó durante 1 h a TA. Después se añadió disolución de cloruro amónico y la fase acuosa se extrajo tres veces con AE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se
25 filtraron y se concentraron. El producto bruto así obtenido contenía aún cantidades significativas de educto (el producto de partida) y, por lo tanto, de nuevo se hizo reaccionar y se elaboró como se ha descrito anteriormente. Después, en el residuo obtenido ya no quedaba educto. La purificación se realizó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, y la fase acuosa se extrajo tres veces con AE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se
30 concentraron. Se obtuvieron 1,78 g del compuesto deseado.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 7,70 (1 H), 7,37 (1 H), 7,24 (1 H + CDCl₃), 3,88 (3 H), 3,56 (3 H)

O3.008

3-terc-Butil-5-etoximetil-N-metoxi-N-metil-benzamida



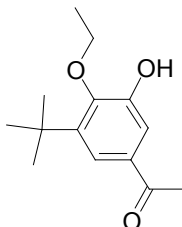
De manera análoga a O3.043, se transformó ácido 3-terc-butil-5-etoximetil-benzoico (O4.008; 1,15 g) primeramente en el cloruro de ácido (1,24 g) y después se hizo reaccionar adicionalmente el cloruro de 3-terc-butil-5-etoximetil-benzoílo obtenido. Se obtuvieron 854 mg del compuesto del título.

5 Tr de LC-MS: 3,32 min

[M+H]⁺: 280,2 (met. d)

O3.010

1-(3-terc-Butil-4-etoxi-5-hidroxi-fenil)-etanona



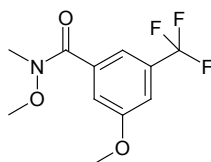
10 Se hizo reaccionar 1-bromo-3-terc-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benceno (O4.010; 19,68 g) de manera análoga a O3.070. Se obtuvieron 5,15 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,972 min

[M+H]⁺: 237,1 (met. b)

O3.014

3,N-Dimetoxi-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



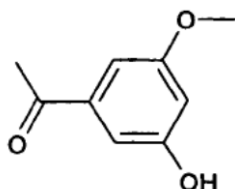
15 Se dispusieron previamente éster metílico de ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico (O4.014; 1 g) y N,O-dimetilhidroxilamina (416 mg) en THF 30 ml. Después, se enfrió la mezcla hasta -15°C y se añadió gota a gota, en el transcurso de 10 min, cloruro de isopropilmagnesio (3,2 ml, 2 M en THF). Se agitó durante 20 min más a -15°C antes de que se retirase el baño frío. Al cabo de 3 h se enfrió de nuevo hasta -15°C y se añadió cloruro de isopropilmagnesio adicional (3,2 ml). Tras retirar el baño frío se agitó durante una hora más a TA, después se mezcló con disolución de cloruro amónico al 20% y se extrajo tres veces con AE. Las fases de AE combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, DCM como eluyente. Se obtuvieron 465 mg del compuesto del título junto con 427 mg de educto (producto de partida).

Tr de LC-MS: 1,36 min

[M+H]⁺: 264,0 (met. a)

25 O3.033

1-(3-Hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona

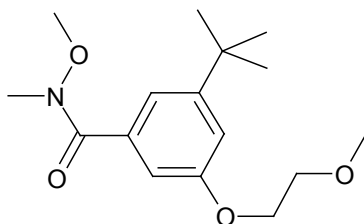


Se disolvieron 1-{3,5-dihidroxi-fenil}-etanona (3 g) y yoduro de metilo (2,80 g) en DMF (40 ml) y se añadió hidruro sódico (568 mg). Después de agitar durante 2 h a TA se eliminó la DMF. El residuo se recogió en AE y se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 89 g, n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,12 g del compuesto del título.

5 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 9,8 (1 H); 6,93 (2 H); 6,58 (1 H); 3,76 (3 H); 2,50 (3 H + DMSO)

O3.043

3-terc-Butil-N-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-N-metilbenzamida



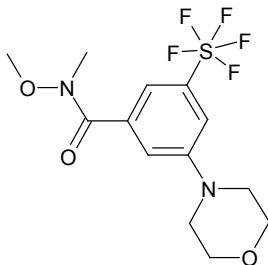
10 Se disolvió ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)benzoico (O4.043; 1,9 g) en cloruro de tionilo (10,9 ml), se mantuvo a reflujo durante 2 h y después se concentró. El cloruro de 3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)benzoílo resultante (2,04 g) se disolvió en DCM (20 ml) y se mezcló con dimetilhidroxilamina (734 mg), después se añadió base de Hünig (1,37 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, se llevó a sequedad, el residuo se recogió en AE y la mezcla se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 40 min). Se obtuvieron 1,36 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,43 min

[M+H]⁺: 296,3 (met. a)

O3.044

N-Metoxi-N-metil-3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida



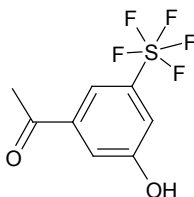
20 Se disolvió 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O5.075; 6,3 g) en DMF (80 ml) y se añadieron carbonato de cesio (10,19 g), yoduro sódico (0,62 g) y bis-(2-bromoetil)-éter (19,37 g). La mezcla se repartió entre 10 recipientes de microondas, que se calentaron cada uno durante 3 h a 130°C. A continuación se combinaron los preparados y se liberaron de disolvente. El residuo se recogió en AE y se lavó con agua. Se secó la fase de AE y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-100% en 30 min). Se obtuvieron 2,48 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,41 min

[M+H]⁺: 377,0 (met. a)

O3.050

1-[3-Hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



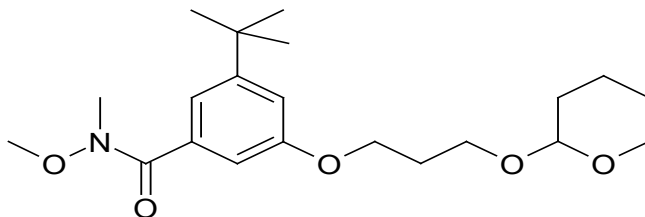
30 Se disolvió en caliente 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O4.050; 3,00 g) en ácido sulfúrico acuoso del 35% (25 ml). Se enfrió la disolución hasta -5°C y en el transcurso de 10 min se añadió gota a gota una disolución

de nitrito sódico (780 mg) en 15 ml de agua. Después de 40 min a -5°C se retiró el baño de refrigeración y se calentó durante 2 h a 100°C. Después de enfriar se extrajo dos veces con AE. Las fases de AE combinadas se lavaron con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-100 % en 40 min). Se obtuvieron 1,62 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 10,71 (1 H), 7,73 (1 H), 7,59 (1 H), 7,47 (1 H), 2,61 (3 H)

O3.059

3-terc-Butil-N-metoxi-N-metil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzamida

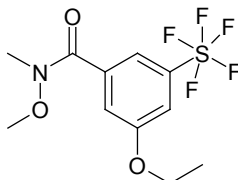


Se disolvieron ácido 3-terc-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico (O4.059; 4,90 g) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,42 g) en DMF (80 ml) y se añadieron base de Hünig (4,81 ml) y TOTU (4,78 g). Después de agitar durante 2 h a TA, se dejó en reposo durante una noche. Después se eliminó la DMF, se repartió entre AE y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se separó la fase de AE, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 5,49 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,12 (1 H), 7,01 (1 H), 6,90 (1 H), 4,56 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,06 (2 H), 3,57 (3 H), 3,22 (3 H)

O3.062

3-Etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida



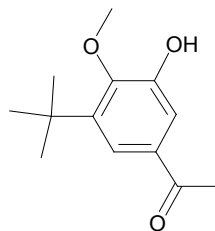
Se hizo reaccionar éster etílico de ácido 3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O4.062; 4,80 g) y se elaboró de manera análoga a O3.007. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 20-100% en 60 min). Se obtuvieron 2,80 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,60 min

[M+H]⁺: 336,0 (met. a)

O3.070

1-(3-terc-Butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona



Se disolvió 1-bromo-3-terc-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno (O4.070; 36,3 g) en THF (1 l), en una atmósfera de argón a -75°C, se añadió gota a gota n-butilitio (52,6 ml; 2,5 N en hexano) y la agitación se continuó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota borato de trimetilo (37,3 ml) y durante 2 h se dejó que la mezcla volviera a la TA. Después, se añadieron secuencialmente hidróxido sódico (4,4 g, disuelto en 10 ml de agua) y disolución de peróxido de hidrógeno (62,3 ml; al 35% en agua). Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se añadieron agua y AE y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico.

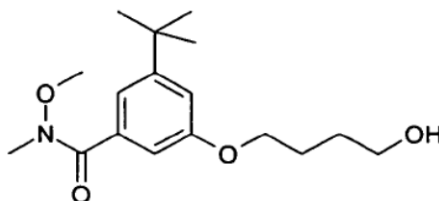
Después de separar la fase de AE, se secó ésta sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 330 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 14 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,90 min

[M+H]⁺: 223,1 (met. b)

5 O3.073

3-terc-Butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-N-metoxi-N-metil-benzamida



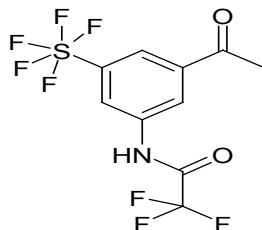
10 Se hizo reaccionar ácido 3-terc-butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-benzoico (O4.073; 4,13 g) y se elaboró de manera análoga a O3.059. Para purificarlo adicionalmente se cromatografió sobre gel de sílice de la manera siguiente: cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 3,47 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 0,86 min

[M+H]⁺: 310,3 (met. b)

O3.075

N-(3-Acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



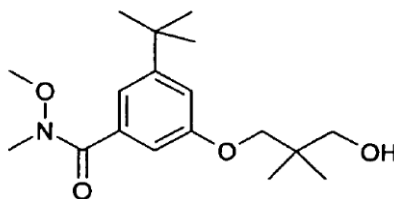
15 Se disolvió N-metoxi-N-metil-3-(pentafluorosulfanil)-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida (O4.075; 1,65 g) en THF (25 ml). A 0°C se añadió, mientras se agitaba, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio (0,9 ml). Después de 30 min se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,5 ml, 3 M en dietiléter). Una vez terminada la adición se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Después, mientras se enfriaba, se añadieron ácido clorhídrico 1 N, agua y AE. Después de separar la fase orgánica se extrajo la fase acuosa otras dos veces más con AE. Las fases de AE combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto es una mezcla de N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida y 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, por lo que se recogió el producto bruto (1,3 g) en cloruro de metileno (60 ml) y se mezcló con trietilamina (155 µl). Después se añadió, mientras se agitaba, anhídrido de ácido trifluoroacético (160 µl). Tras agitar durante 3 h a TA se añadieron agua y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se separaron las fases, y la fase de DCM se lavó otras tres veces con agua. La fase de DCM se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,61 min

[M+H]⁺: 358,0 (met. a)

O3.386

3-terc-Butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-N-metoxi-N-metil-benzamida



30

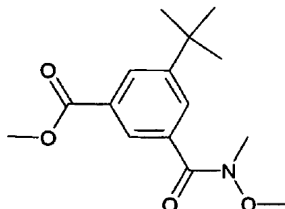
Se hizo reaccionar ácido 3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzoico (O4.086; 940 mg) de manera análoga a O3.059 y se elaboró. Se obtuvieron 910 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,50 min

[M+H]⁺: 324,1 (met. a)

O3.100

Ester metílico de ácido 5-terc-butil-N-metoxi-N-metil-isoftalamídico



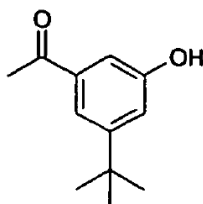
- 5 Se hizo reaccionar éster monometílico de ácido 5-terc-butil-isoftálico (10,0 g) de manera análoga a O3.043, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 10,6 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,06 min

[M+H]⁺: 280,2 (met. b)

O3.106

1-(3-terc-Butil-5-hidroxi-fenil)-etanona



- 10 Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (382 g, 2,21 mol) a una disolución de 1,3-bisacetil-5-terc-butil-benceno (O4.106; 169 g, 776 mmol) en diclorometano (1,7 l). Se calentó la suspensión resultante durante 24 h a la temperatura de reflujo. Después de que se hubo enfriado la suspensión se separó por filtración el sólido y el filtrado se mezcló con disolución acuosa saturada de NaHSO₃ (500 ml). Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (500 ml) y se mezcló con hidróxido de litio (34,9 g, 1,46 mol). Después de 4 h a TA se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 500 ml) y se lavó la mezcla con MtB-éter (3 x 500 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl (1 M) (pH 3) y se extrajo con AE (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (met. C). El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro, que cristalizó lentamente (36,5 g).

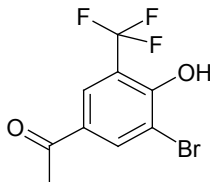
Tr de LC-MS: 1,30 min

[M+H]⁺: 193 (met. a)

O4

O4.004

1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona



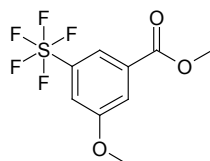
- 25 Se dispuso previamente 1-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona (5 g) en acetonitrilo (150 ml), con agitación y a TA, y se enfrió hasta -10°C. A esta temperatura se añadió gota a gota N-bromosuccinimida (4,5 g, disuelta en 100 ml de acetonitrilo). Después se eliminó el baño refrigerante y se agitó durante 5 h más. Tras reposar durante una noche se eliminaron 3/4 del disolvente, y se mezcló el residuo con n-heptano/agua. Se separó la fase orgánica y se lavó una vez con disolución de tiosulfato sódico al 5% y una vez con agua. Se separó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó y se secó. Se obtuvieron 6,9 g del compuesto del título con pureza suficiente.

Tr de LC-MS: 1,35 min

[M+H]⁺: 283,0 (met. a)

O4.007

Éster metílico de ácido 3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico

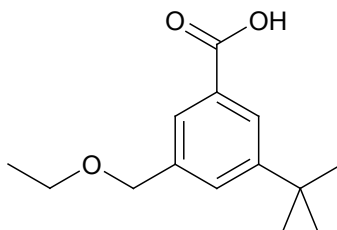


- 5 Se disolvió ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O5.007; 3,0 g) en DMF absoluta (75 ml). Mientras se agitaba, se añadió yodometano (3,6 ml), seguido de carbonato potásico finamente pulverizado (6,3 g). Después de agitar durante 5 h a 40°C, se enfrió la mezcla y se mezcló con agua (250 ml). Después, la mezcla se extrajo cuatro veces con éter (100 ml). Los extractos combinados se lavaron una vez con disolución 1 N de hidróxido sódico (75 ml) y una vez con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 2,9 g del compuesto deseado.

- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 8,00 (1 H), 7,70 (1 H), 7,47 (1 H), 3,96 (3 H), 3,90 (3 H)

O4.008

Ácido 3-terc-butil-5-etoximetil-benzoico

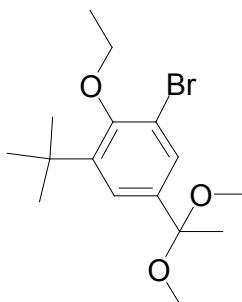


- 15 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-etoximetil-benzoico (O5.008; 1,18 g) de manera análoga a O4.043. No obstante, el material en bruto obtenido se purificó posteriormente sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,15 g del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 12,90 (1 H), 7,86 (1 H), 7,73 (1 H), 7,57 (1 H), 4,50 (2 H), 3,50 (1 H), 1,30 (9 H), 1,16 (3 H)

O4.010

- 20 1-Bromo-3-terc-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benceno

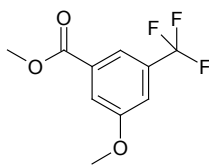


Se hizo reaccionar 2-bromo-6-terc-butil-4-(1,1-dimetoxi-etil)-fenol (20 g; sobre su síntesis véase CA02515715) con yoduro de etilo de manera análoga a las condiciones de O4.070. Se obtuvieron 19,67 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,46 (1 H), 7,33 (1 H), 4,03 (2 H), 3,06 (6 H), 1,43 (3 H), 1,38 (3 H), 1,35 (9 H)

- 25 O4.014

Éster metílico de ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico

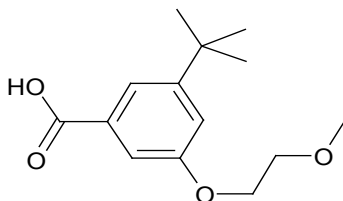


- 5 Se dispuso previamente ácido 3-hidroxi-5-trifluorometil-benzoico (2 g) a TA en DMF (15 ml), con agitación, y se mezcló gota a gota con yoduro de metilo (3,0 ml). Tras añadir carbonato potásico (5,6 g) se agitó durante 5 h y se dejó reposar durante una noche. Después se mezcló con agua y se extrajo tres veces con MtB-éter. Las fases de MtB-éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 2,29 g del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,76 (1 H), 7,70 (1 H), 7,55 (1 H), 3,91 (3 H), 3,89 (3 H)

O4.043

Acido 3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)-benzoico

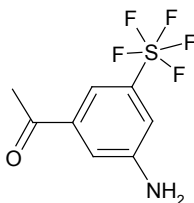


- 10 Se disolvió éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)-benzoico (O5.043; 2,0 g) en metanol (30 ml) y THF (60 ml) y se añadió disolución de hidróxido de litio (30 ml, 1 M en agua). Se calentó a 40°C y se agitó durante 3 h. Después se eliminaron los disolventes orgánicos y la fase acuosa se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo con AE, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,9 g del compuesto del título.

- 15 Tr de LC-MS: 1,40 min [M+H-H₂O]⁺: 235,3 (met. a)

O4.050

1-[3-Amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona.

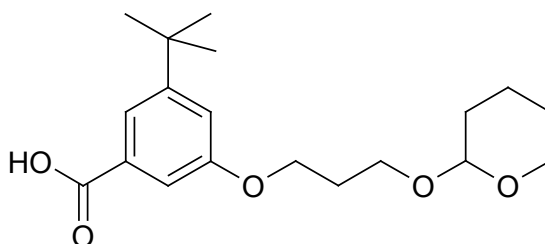


- 20 Se mezcló N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (O3.075; 9,4 g) con ácido sulfúrico semiconcentrado (200 ml) y se añadió DCM (15 ml). Tras agitar durante 7 h a 100°C se dejó reposar durante una noche. Después se vertió el preparado sobre agua de hielo, y se extrajo con AE. Las fases de AE combinadas se lavaron con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,36 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,38 min [M+H]⁺: 262,0 (met. a)

- 25 O4.059

Ácido 3-terc-butil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico

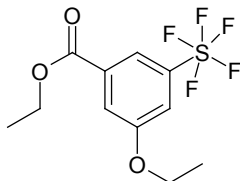


Se disolvió éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico (O5.059; 5,37 g) en metanol (80 ml) y THF (160 ml) y se añadió disolución de hidróxido de litio (61,28 ml, 1 M en agua). Después de agitar durante 2 h a 40°C, se llevó a sequedad, el residuo se recogió con agua y se liofilizó. El producto obtenido se agitó con DCM, se filtró y se llevó a sequedad. Se obtuvieron 4,9 g de producto.

- 5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,52 (1 H), 7,26 (1 H), 6,80 (1 H), 4,57 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,02 (2 H)

O4.062

Éster etílico de ácido 3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico



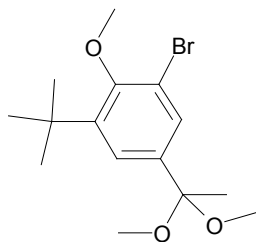
- 10 Se hizo reaccionar ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O5.007; 4,76 g) de manera análoga a O4.007 con yoduro de etilo (7,27 ml) y se elaboró. Se obtuvieron 4,80 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,97 min

[M+H]⁺: 321,0 (met. a)

O4.070

1-Bromo-3-terc-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno

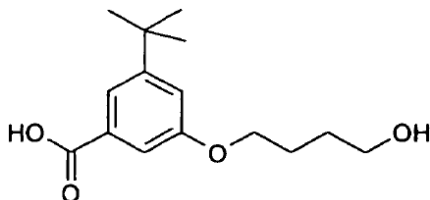


- 15 Se sintetizó 1-bromo-3-terc-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno de manera análoga a la solicitud de patente CA 02515715.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,47 (1 H), 7,33 (1 H), 3,85 (3 H), 3,07 (6 H), 1,43 (3 H), 1,35 (9 H)

O4.073

- 20 Ácido 3-terc-butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-benzoico



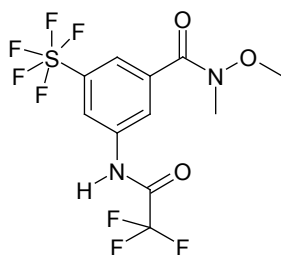
Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 3,3 g) de manera análoga a O5.043 con éster 4-bromobutílico de ácido acético (3,71 g) y se elaboró. El producto bruto se saponificó directamente con hidróxido de litio, de manera análoga a O4.086, para dar el compuesto del título (4,13 g).

- 25 Tr de LC-MS: 0,84 min

[M+H]⁺: 267,1 (met. b)

O4.075

N-Metoxi-N-metil-3-(pentafluorosulfanil)-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida



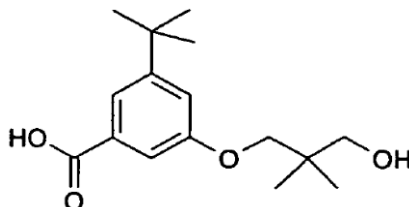
5 Se disolvió 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (O5.075; 1,45 g) en cloruro de metileno (15 ml) y se añadió, mientras se agitaba, trietilamina (0,8 ml) seguida de anhídrido de ácido trifluoroacético (0,85 ml) con exclusión de la humedad. Tras agitar durante 3 h a TA y dejar reposar durante una noche se añadieron agua y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se separaron las fases, y se lavó la fase de cloruro de metileno tres veces más con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto obtenido (1,75 g) se empleó sin más purificación en la etapa siguiente.

Tr de LC-MS: 1,53 min

[M+H]⁺: 403,0 (met. a)

O4.086

10 Ácido 3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzoico



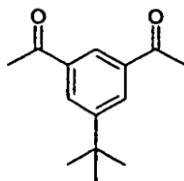
15 Se disolvió éster metílico de ácido 3-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propoxi)-5-terc-butil-benzoico (O5.086; 1 g) en metanol/THF (15/30 ml) y se añadió disolución de hidróxido de litio (11,89 ml, 1 M en agua). Tras agitar durante 2 h a 40°C se eliminó el disolvente orgánico, se diluyó con agua el residuo, y se ajustó con ácido clorhídrico 1 N a pH 3. Después se extrajo con AE, se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 940 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,45 min

[M+H]⁺: 281,1 (met. a)

O4.106

1,3-Bisacetil-5-terc.-butil-benceno



20 En un matraz de 4 litros de tres bocas, con agitador mecánico, se añadió gota a gota lentamente, en el transcurso de 2 horas, una disolución de 5-terc.-butil-N,N'-dimetoxi-N,N'-dimetil-isoftalamida (O5.106; 254 g, 560 mmol) en THF (700 ml) a bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 1,49 l, 4,48 mol). La disolución se enfrió durante la adición, de manera que la temperatura se mantuvo entre -10°C y +5°C. Una vez completada la adición se eliminó el enfriamiento y se agitó la disolución de reacción durante 16 h a TA. Después se vertió la mezcla de reacción lentamente en una mezcla enfriada de HCl (1 M, 500 ml) y hielo. Durante esta hidrólisis se mantuvo el valor de pH entre 3 y 6 mediante la adición de HCl concentrado. Una vez completada la adición se añadió MtB-éter (1 l). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con MtB-éter (1 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo el producto como aceite incoloro (123 g).

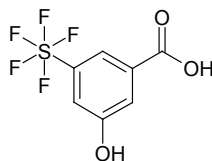
Tr de LC-MS: 1,50 min

[M+H]⁺: 219 (met. a)

O5

O5.007

Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico

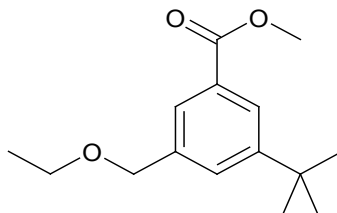


Se disolvió ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (O6.007; 3,9 g) en ácido sulfúrico del 35% (120 ml), se enfrió a -5°C, y en el transcurso de 10 min se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (1,1 g) en agua (100 ml). Al cabo de 40 min se añadió más disolución de nitrito (2 ml), y en cada caso después de otros 20 minutos, otra vez 2 ml y 1 ml. Después se retiró el baño refrigerante, y se calentó la mezcla hasta 100°C. Transcurridas 5 h se enfrió y se decantó la disolución. La disolución transparente ácida se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recristalizó en acetato de etilo/heptano. Se obtuvieron 3,6 g del compuesto deseado.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 10,72 (1 H); 7,71 (1 H); 7,57 (1 H); 7,46 (1H).

O5.008

Éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-etoximetil-benzoico



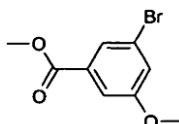
Se alquiló éster 3-terc-butilico de ácido 5-hidroximetil-benzoico (2,0 g) con yoduro de etilo, de manera análoga a las condiciones de O5.043. Se obtuvieron 1,18 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 3,81 min

[M+H]⁺: 250,2 (met. d)

O5.032

Ester metílico de ácido 3-bromo-5-metoxi benzoico



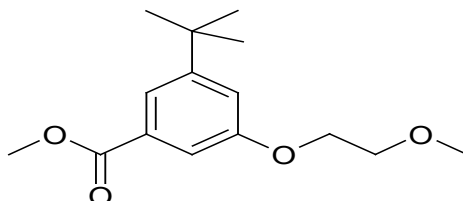
Se alquiló éster metílico de ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (O6.032; 2,52 g) con yoduro de metilo de manera análoga a las condiciones de O5.043, y se elaboró. Se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,58 min

[M+H]⁺: 245,0 (met. d)

O5.043

Éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoico



Se disolvieron éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 2,18 g) y 1-bromo-2-metoxi-etano (1,18 ml) en DMF (30 ml) y se añadió hidruro de sodio (301 mg) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 2 h, se eliminó el disolvente. El residuo se recogió en AE y la mezcla se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-30% en

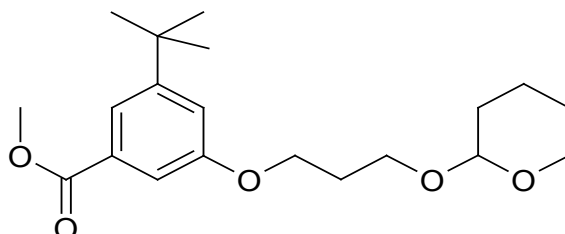
60 min). Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,69 min

[M+H-HOCH₃]⁺: 235,2 (met. a)

O5.059

Ester metílico de ácido 3-terc-butil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico



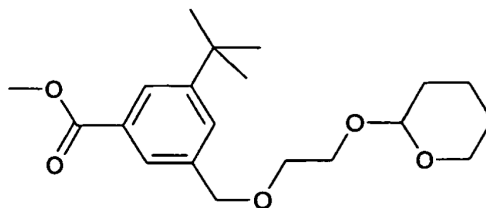
5

Se disolvieron éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 3,22 g) y 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahidro-pirano (4,14 g) en DMF (30 ml) y se añadió hidruro de sodio (445 mg). Después de agitar durante 3 h a TA, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después, se eliminó la DMF y el residuo se recogió en AE, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 5,37 g de producto.

- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,56 (1 H), 7,28 (1 H), 7,19 (1 H), 4,57 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,10 (2 H)

O5.063

Ester metílico de ácido 3-terc-butil-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoximetil]-benzoico

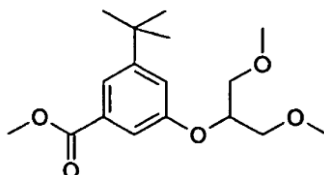


- 15 Se alquiló éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (3,5 g) con 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-pirano (3,95 g) de manera análoga a O5.059. Sin embargo, para la purificación se llevó a cabo una cromatografía en gel de sílice (n-heptano/AE 4:1). Se obtuvieron 2,28 g del compuesto del título.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,87 (1 H); 7,76 (1 H); 7,63 (1 H); 4,60 (1 H, -O-C(-C)H-O-); 4,57 (2 H)

20 O5.072

Ester metílico de ácido 3-terc-butil-5-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-benzoico



- 25 Se disolvieron éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 2,28 g) y éster 2-metoxi-1-metoximetil-etílico de ácido metanosulfónico (2,93 g) en DMF (50 ml) y se añadió carbonato de cesio (4,82 g). Tras agitar durante 6 h a 50°C se dejó reposar durante una noche. Tras agitar durante 4 horas más a 50°C se añadió otra equivalente adicional de carbonato de cesio y otro equivalente adicional del mesilato, se agitó durante 4 h más a 50°C, y se dejó reposar durante una noche. Después se agitó durante 8 h más a 50°C, se dejó reposar durante 6 días, y a continuación se añadieron 0,5 equiv. más de carbonato de cesio y de mesilato. Tras agitar durante 8 h más a 50°C se dejó reposar durante 5 días, se eliminó la DMF y se recogió el residuo con DCM/agua. Se separó la fase de DCM y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 2,05 g del compuesto del título.

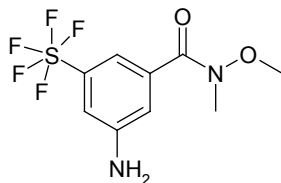
30

Tr de LC-MS: 1,72 min

[M+H-HOCH₃]⁺: 279,1 (met. a)

O5.075

3-Amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida



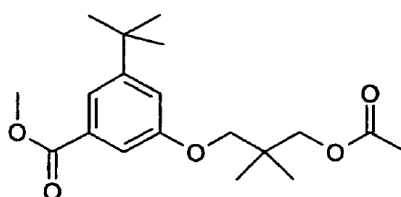
- 5 Se disolvió N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida (O6.075; 4,2 g) en metanol (120 ml) y se añadió níquel-Raney (unos 700 mg). Con un globo de hidrógeno unido, se realizó la hidrogenación en un agitador magnético. Después de 5 h, se separó el catalizador por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron de acetonitrilo, se basificaron con disolución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,73 g del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,27 min

[M+H]⁺: 307,0 (met. a)

O5.086

Ester metílico de ácido 3-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propoxi)-5-terc-butil-benzoico



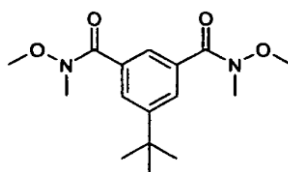
- 15 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 1,79 g) de manera análoga a O2.85 con éster 3-bromo-2,2-dimetil-propílico de ácido acético, se elaboró y se purificó. Se obtuvieron 1,01 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 2,01 min

[M+H]⁺: 337,1 (met. a)

O5.106

5-terc-Butil-N,N'-dimetoxi-N,N'-dimetil-isoftalamida



- 25 En un matraz de 4 litros con tres bocas, con refrigerante de reflujo y agitador mecánico, se añadió ácido 5-terc-butil-isoftálico (300 g, 1,35 mol) a cloruro de tionilo (1,60 l, 2,62 kg, 22,0 mol). La suspensión resultante se agitó a 80°C. Transcurridas 4 h se había originado una disolución transparente, y se eliminó por destilación el disolvente. Después de esto se secó el residuo bajo presión reducida, y a continuación se suspendió en diclorometano (1,5 l). Se enfrió esta suspensión a 0°C, y se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (395 g, 4,05 mol). A continuación se añadió gota a gota lentamente trietilamina (1,50 l, 1,09 kg, 10,8 mol), de manera tal que la temperatura no sobrepasó 15°C. Después de haber agitado durante 16 h a TA, se añadió agua (1 l). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NH4Cl (2 x 500 ml), disolución saturada de NaHCO3 (2 x 500 ml) y disolución saturada de NaCl (1 x 500 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO4) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto se obtuvo como sólido blanco (405 g).

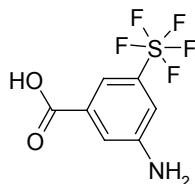
Tr de LC-MS: 1,22 min

[M+H]⁺: 309 (met. a)

O6

O6.007

Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanilbenzoico

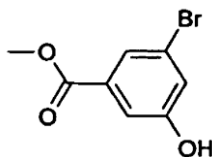


- 5 Se disolvió ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (15 g) en ácido nítrico fumante (120 ml) y se agitó a TA con exclusión de la humedad. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,5 ml) y se agitó a 75 °C. Después de agitar durante 8 h a 75°C se dejó reposar durante una noche, después se añadió más ácido sulfúrico (1,5 ml) y se calentó durante 8 h con agitación a 75°C. Después de reposar durante una noche se vertió sobre agua de hielo y se agitó durante 2 h. Después se filtró con succión el precipitado y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 13,7 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. A continuación se disolvió el ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico (5 g) en metanol (300 ml), se añadió níquel Raney (unos 750 mg) y se hidrogenó bajo atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Transcurridas 3 h se separó por filtración el catalizador y se lavó bien con metanol el residuo del filtro. Se concentró el filtrado y se secó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho 2 x 50 g, gradiente de n-heptano/AE de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 3,9 g del compuesto del título.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) [ppm]: 13,30 (1 H); 7,37 (2 H); 7,23 (1 H); 5,98 (2H);

15 O6.032

Ester metílico de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico

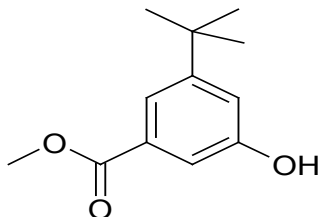


Se transformó ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (3 g) de manera análoga a O6.043 en el compuesto del título. Se obtuvieron 2,52 g.

- 20 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) [ppm]: 10,40 (1 H); 7,47 (1 H); 7,33 (1 H); 7,22 (1 H); 3,84 (3 H);

O6.043

Ester metílico de ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico



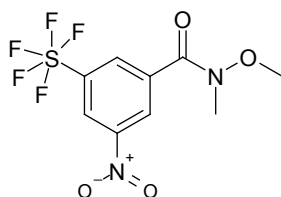
- 25 Se disolvió ácido 3-terc-butil-5-hidroxi-benzoico (O7.043; 1,93 g) en metanol (20 ml) y se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (0,937 ml) mientras se agitaba. Después de agitar durante 1 h a 65°C, se llevó a sequedad, el residuo se recogió en DCM, y la solución se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Se obtuvieron 2,19 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,44 min

[M+H]⁺: 209,2 (met. a)

O6.075

- 30 N-Metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida



Se disolvió ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (5,0 g) en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA con exclusión de la humedad. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y se agitó a 75 °C. Después de agitar durante 5 h a 75°C se añadió más ácido sulfúrico (2 ml) y se calentó durante 2 h más a 75°C. Después de reposar durante una noche se vertió sobre agua de hielo y se agitó durante 2 h. Después se filtró con succión el precipitado y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 4,2 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. De las aguas madres se pudieron extraer otros 900 mg tras extraer tres veces con cloruro de metileno, secar sobre sulfato magnésico las fases de cloruro de metileno combinadas, y concentrar el disolvente. A continuación se disolvieron 4,0 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico en cloruro de tionilo (25 ml) y se mantuvo durante 10 h a reflujo, con exclusión de la humedad. Tras reposar durante una noche a TA se eliminó en vacío el cloruro de tionilo en exceso, se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (50 ml) y se mezcló mientras se agitaba con N,O-dimetilhidroxilamina x HCl (1,25 g) y dietilisopropilamina (1,66 g). Tras agitar durante 1 h a TA se concentró la mezcla en vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó cinco veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Los 4,2 g de producto bruto obtenidos se utilizaron directamente en la etapa siguiente.

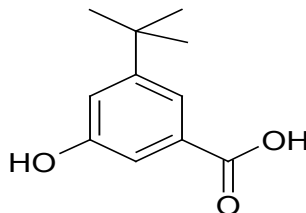
Tr de LC-MS: 1,50 min

[M+H]⁺: 337,0 (met. a)

O7

O7.043

Acido 3-terc-butil-5-hidroxibenzoico



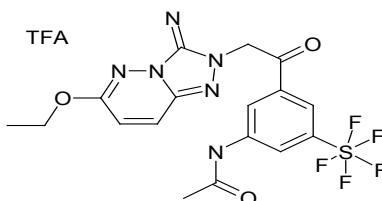
Se disolvió ácido 3-bromo-5-terc-butilbenzoico (5 g) en THF (180 ml), y bajo argón y a -75°C se añadió gota a gota n-butil-litio (18,7 ml, 2,5 M en hexano) y se agitó durante 30 min más. Después se añadió gota a gota borato de trimetilo (6,63 ml) y se dejó que la mezcla volviera a la TA en el transcurso de 1 h. Después, se añadieron sucesivamente hidróxido sódico (0,778 g), disuelto en 2 ml de agua, y peróxido de hidrógeno (12,89 ml, al 30%). Después de agitar a TA durante 3 h, se dejó en reposo durante el fin de semana. Después, se añadieron agua y AE, se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se separó la fase de AE. Esta se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 1,94 g del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,18 min

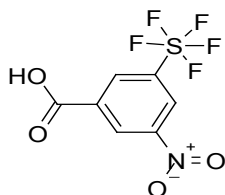
[M+H]⁺: 195,1 (met. a)

Ejemplo 1

N-[3-[2-(6-Etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida en forma de sal de ácido trifluoroacético



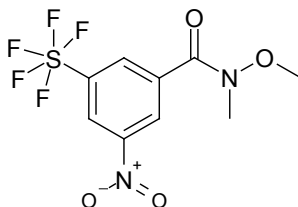
a) Acido 3-nitro-5-pentafluorosulfanilbenzoico



Se disolvió ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (5,0 g) en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA con exclusión de humedad. Después, se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y se agitó a 75°C. Después de agitar a 75°C durante 5 h, se añadió más cantidad de ácido sulfúrico (1,5 ml) y, después de agitar a 75°C durante 2 h, se dejó en reposo durante una noche. Después, se añadió a hielo-agua y se agitó durante 2 h. El precipitado formado se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,2 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitrobenzoico. Se obtuvieron 900 mg más a partir de las aguas madres después de extraer tres veces con cloruro de metileno, secar las fases de cloruro de metileno combinadas sobre sulfato magnésico y concentrar el disolvente. El precipitado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) [ppm]: 8,82 (1 H); 8,80 (1 H); 8,62 (1 H)

b) N-Metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida

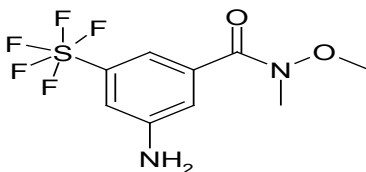


Se disolvió ácido 3-nitro-5-pentafluorosulfanil-benzoico (4,0 g) en cloruro de tionilo (25 ml) mientras se agitaba y se mantuvo a reflujo con exclusión de la humedad durante 10 h. Después de dejar en reposo durante una noche, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a temperatura ambiente y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y se mezcló con hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,25 g) y dietilisopropilamina (1,66 g) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó 5 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto bruto resultante (4,2 g) se usó directamente en la siguiente etapa.

Tr de LC-MS: 1,50 min

[M+H]⁺: 337,0 (met. a)

c) 3-Amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanilbenzamida

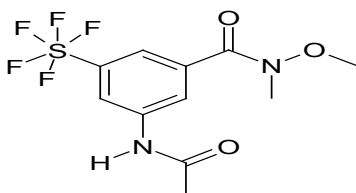


Se disolvió N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanilbenzamida (4,2 g) en metanol (120 ml) y se añadió níquel Raney (aprox. 700 mg). Con un globo de hidrógeno unido, se realizó la hidrogenación en un agitador magnético. Después de 5 h, se separó el catalizador por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron de acetonitrilo, se basificaron con disolución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,73 g del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,27 min

[M+H]⁺: 307,0 (met. a)

d) 3-Acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)benzamida

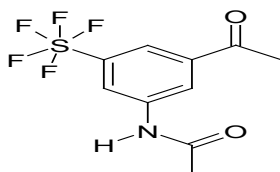


Se disolvió 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanilbenzamida (1,2 g) en cloruro de metileno (15 ml) y se añadió trietilamina (0,7 ml) seguida de anhídrido acético (1,75 ml) mientras se agitaba con exclusión de la humedad. Después de agitar a TA durante 3 h, se añadieron agua y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se separaron las fases y la fase de cloruro de metileno se lavó tres veces más con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto resultante (1,3 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tr de LC-MS: 1,26 min

[M+H]⁺: 349,0 (met. a)

e) N-[3-Acetil-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida

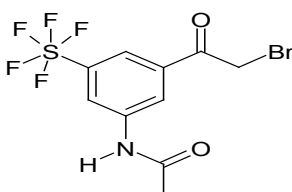


Se disolvió 3-acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)benzamida (1,2 g) en THF absoluto (30 ml) y se agitó a 0°C con hexametildisilazida de litio (721 µl; densidad: 0,8 g/l; al 23% en terc-butilmetiléter) durante 30 min. Después, a 0°C, se añadió lentamente gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,87 ml, 3 M en dietiléter) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 2,5 h, se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (1 ml, 3 M en dietiléter) y se agitó de nuevo durante 2,5 h. Para el tratamiento, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N mientras se enfriaba con hielo, seguido de agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto (1,03 g) se combinó con un producto bruto preparado de la misma manera (75 mg) y se purificó sobre gel de sílice con diclorometano-metanol como eluyente. Se obtuvieron 860 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,34 min

[M+H]⁺: 304,0 (met. a)

f) N-[3-(2-Bromoacetil)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida (O1.001)

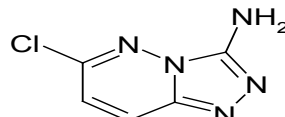
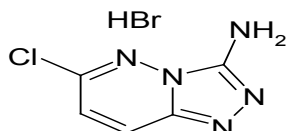


Se disolvió N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida (859 mg) en una mezcla de metanol (10 ml) y THF (10 ml) y se añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (1,065 g) mientras se agitaba. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se calentó a 40°C durante 3 h más. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a ácido sulfúrico 2 N y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano como eluyente. Se obtuvieron 480 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,47 min

[M+H]⁺: 382,0 (met. a)

g) 6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina en forma de hidrobromuro y 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



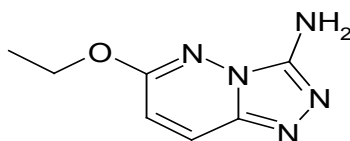
Se disolvió (6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (1 g) en una mezcla de etanol (22,5 ml) y agua (9 ml) a TA mientras se agitaba. Después, se añadió gota a gota bromuro de cianógeno (2,8 ml, 5 M en acetonitrilo). Después de agitar durante 6 h y dejar en reposo durante una noche, el precipitado se separó por filtración con succión y se secó. De esta manera, se obtuvieron 1,14 g del producto deseado en forma de hidrobromuro.

5 Tr de LC-MS: 0,24 min [M+H]⁺: 170,1 (met. a)

Se obtuvo más cantidad de producto en forma de la base libre, por basificación de las aguas madres con disolución saturada de carbonato potásico. El precipitado así formado se separó por filtración con succión y se secó (326 mg).

Tr de LC-MS: 0,24 min [M+H]⁺: 170,1 (met. a)

10 h) 6-Etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



15 Se recogió hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (1,1 g) en una gran cantidad de agua y se alcalinizó con disolución saturada de carbonato potásico. El sólido así precipitado se separó por filtración con succión y se secó (388 mg). La extracción repetida de las aguas madres con diclorometano, el secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración produjeron 228 mg más de producto en total.

20 La base libre resultante (616 mg) se disolvió en etanol absoluto (40 ml) y se mezcló en porciones con etóxido sódico sólido (990 mg). Después de agitar a 55°C durante 2 h, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 709 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 0,51 min [M+H]⁺: 180,1 (met. a)

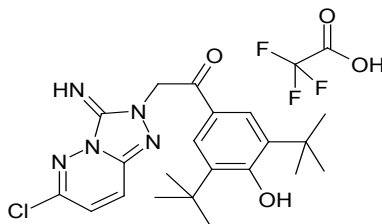
i) N-[3-[2-(6-Etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida en forma de sal de ácido trifluoroacético

25 Se dispuso previamente 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.001; 40 mg) en DMF absoluta (3,5 ml) mientras se agitaba y se añadió gota a gota N-[3-(2-bromoacetil)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida (O1.001; mg), disuelta en DMF absoluta (1,5 ml). Después de agitar a TA durante 5 h y dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa (met. A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron (90 mg). Para separar el isómero catiónico, se realizó una purificación adicional sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. Las fracciones del producto deseado, que eluye primero, se combinaron y se llevaron a sequedad. Después, el residuo se purificó adicionalmente por medio de cromatografía preparativa (met. A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 42 mg del compuesto deseado.

Tr de LC-MS: 1,12 min [M+H]⁺: 481,0 (met. a)

Ejemplo 2

35 2-(6-cloro-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona



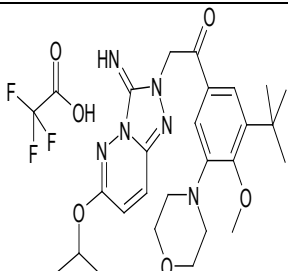
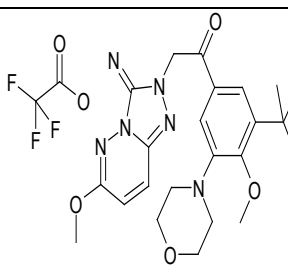
40 Se dispuso previamente 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001a; 30 mg) en DMF (3,5 ml) a TA mientras se agitaba y se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona (O1.002; 58 mg) disuelta previamente en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después se calentó a 60°C durante 5 h. Después de dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones de producto limpias se combinaron, se

liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,28 min

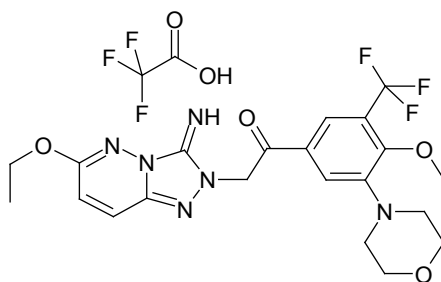
[M+H]⁺: 416,1 (met. a)

De manera análoga al Ejemplo 2 se obtuvieron:

Ej. 3	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (16 mg)					
		W 1.003 15 mg	O 1.003 29 mg	Tr de LC-MS [min] 1,35	[M+H] ⁺ 483,3 (met. a)	
Ej. 4	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (34 mg)					
		W 1.002 30 mg	O 1.003 74 mg	Tr de LC-MS [min] 1,24	[M+H] ⁺ 455,1 (met. a)	

5 Ejemplo 5

Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona

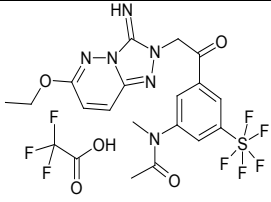
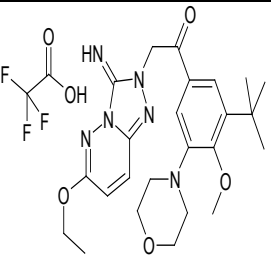
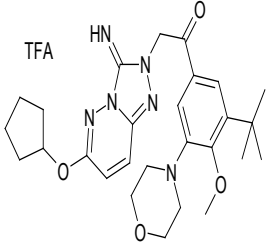
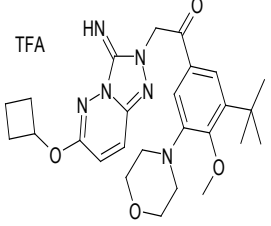
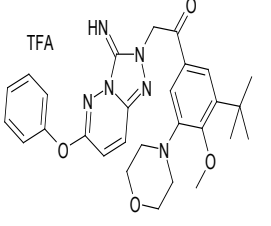


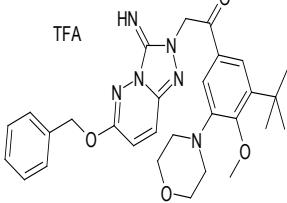
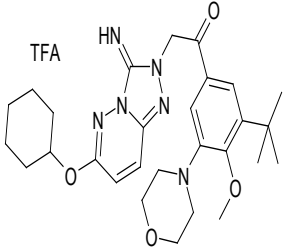
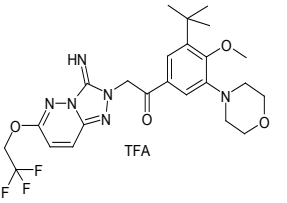
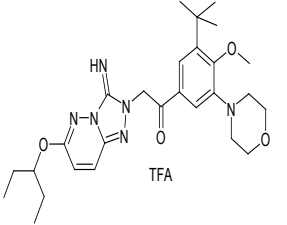
Se dispuso previamente 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.001; 10 mg) en DMF (3,5 ml) a TA mientras se agitaba y se añadió gota a gota 2-bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona (O1.004; 21 mg) disuelta previamente en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de dejar en reposo durante una noche, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (met. A). Las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. El compuesto del título contaminado con el producto de la sustitución en posición 1 se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. Las fracciones de producto limpias se llevaron a sequedad, se recogieron con una pequeña cantidad de acetonitrilo/agua+TFA al 0,05% y se liofilizaron. Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,20 min

[M+H]⁺: 481,1 (met. a)

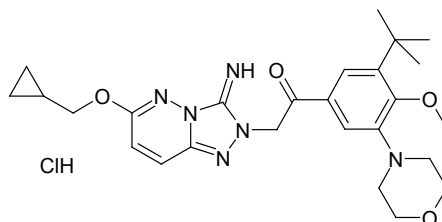
De manera análoga a los ejemplos anteriores se obtuvieron:

Ej. 6	Sal de ácido trifluoroacético de N-[3-[2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-N-metilacetamida (6 mg)					
		W 1.001 15 mg	O 1.005 29 mg	Tr de LC-MS [min] 1,10	[M+H] ⁺ 495,0 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 7	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (15 mg)					
		W 1.001 30 mg	O 1.003 62 mg	Tr de LC-MS [min] 1,34	[M+H] ⁺ 469,2 (met. a)	análogamente al Ej. 2
Ej. 8	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopentiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (4 mg)					
		W 1.007 15 mg	O 1.003 18 mg	Tr de LC-MS [min] 1,44	[M+H] ⁺ 509,2 (met. a)	análogamente al Ej. 5, pero en presencia de 7,3 µl de TEA
Ej. 9	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclobutoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (41 mg)					
		W 1.004 15 mg	O 1.003 18 mg	Tr de LC-MS [min] 1,40	[M+H] ⁺ 495,2 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 10	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (29 mg)					
		W 1,013 18 mg	W 1.003 32 mg	Tr de LC-MS [min] 1,35	[M+H] ⁺ 517,3 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 11	Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-benciloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona (27 mg)					

		W 1.005 20 mg	O 1.003 34 mg	Tr de LC-MS [min] 1,40	[M+H] ⁺ 531,2 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 12	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclohexiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (5 mg) 	W 1.006 20 mg	O 1.003 18 mg	Tr de LC-MS [min] 1,54	[M+H] ⁺ 523,3 (met. a)	análogamente al Ej. 5, pero en presencia de 7,2 µl de TEA
Ej. 13	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[3-imino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (25 mg) 	W 1.014 23 mg	O 1.003 39 mg	Tr de LC-MS [min] 1,33	[M+H] ⁺ 523,2 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 14	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (14 mg) 	W 1.008 20 mg	O 1.003 37 mg	Tr de LC-MS [min] 1,48	[M+H] ⁺ 511,2 (met. a)	análogamente al Ej. 5

Ejemplo 15

Hidrocloreto de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona



5

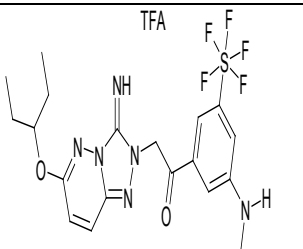
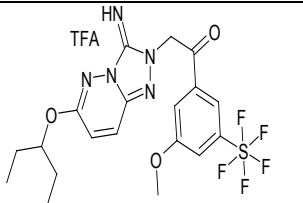
Se dispuso previamente 6-ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.009; 350 mg) en DMF (5 ml) a TA mientras se agitaba y se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona (O1.003; 631 mg) disuelta previamente en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. Después, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente

de diclorometano/etanol de 0-40% en 60 min). El producto se recogió con una pequeña cantidad de acetonitrilo, se diluyó con agua y, después de la adición de 2 equiv. de HCl, se liofilizó. Se obtuvieron 500 mg del compuesto del título.

Tr de LC-MS: 1,37 min

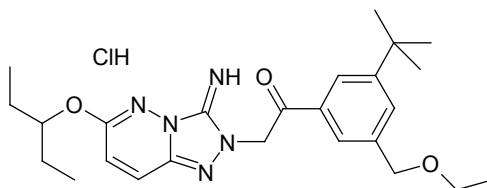
[M+H]⁺: 495,2 (met. a)

5 De manera análoga a los ejemplos anteriores se obtuvieron:

Ej. 16	Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona (11 mg)					
		W 1.008 19 mg	O 1.006 30 mg	Tr de LC-MS [min] 1,35	[M+H] ⁺ 495,1 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 17	Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona (23 mg)					
		W 1.008 25 mg	O 1.007 40 mg	Tr de LC-MS [min] 1,35	[M+H] ⁺ 496,1 (met. a)	análogamente al Ej. 5

Ejemplo 18

Hidrocloreto de 1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona



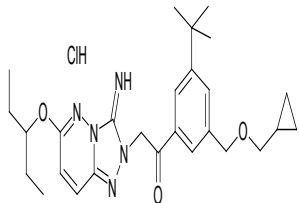
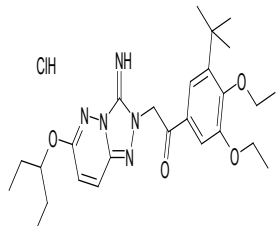
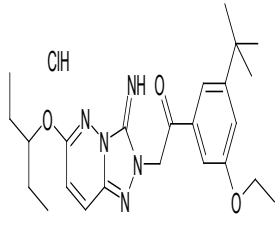
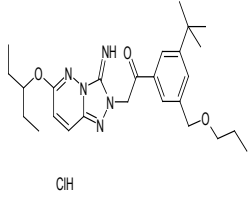
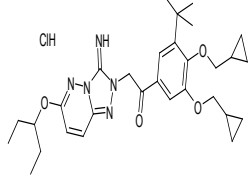
- 10 Se dispuso previamente 6-(1-etilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.008; 205 mg) en DMF (5 ml) a TA mientras se agitaba y se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-etanona (O1.008; 290 mg) disuelta previamente en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. Después, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de diclorometano/etanol de 0-40% en 60 min). El producto aún contaminado se purificó posteriormente por medio de HPLC preparativa. Las fracciones de producto limpias se combinaron, se liberaron del acetonitrilo bajo presión reducida y se liofilizaron. El residuo se disolvió en agua y acetonitrilo y, después de la adición de 3 equiv. de HCl, se liofilizó. Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título.

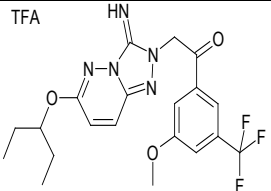
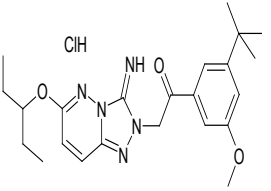
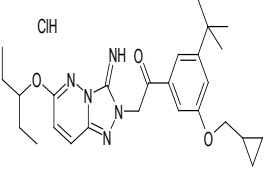
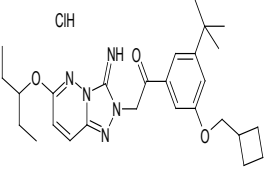
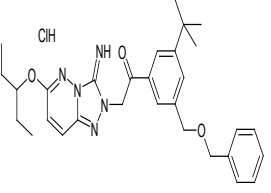
Tr de LC-MS: 1,44 min

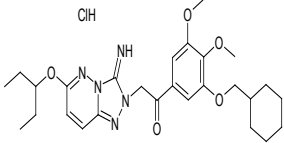
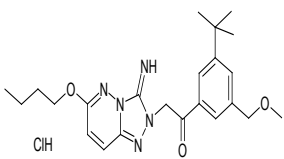
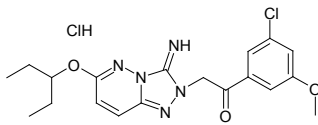
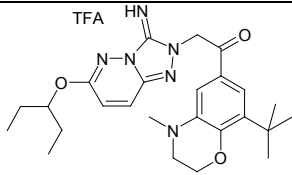
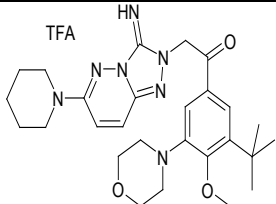
[M+H]⁺: 454,5 (met. a)

De manera análoga a los ejemplos anteriores se prepararon:

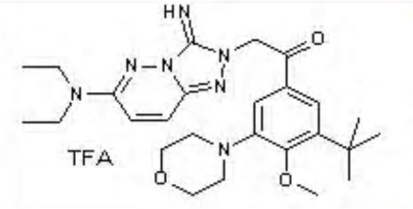
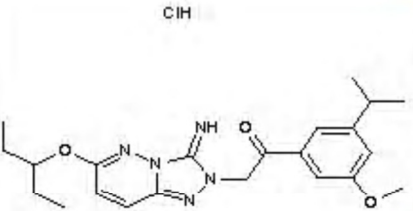
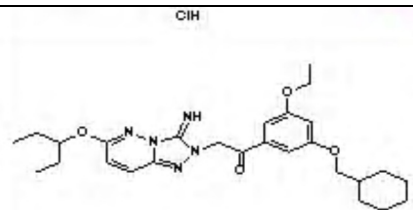
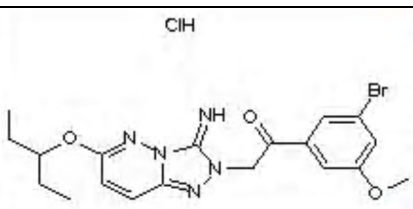
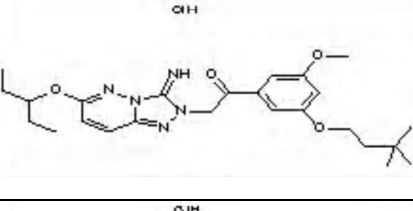
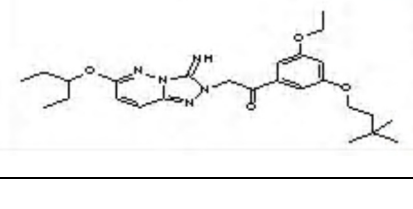
Ej. 19	Hidrocloreto de 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (155 mg)					
--------	---	--	--	--	--	--

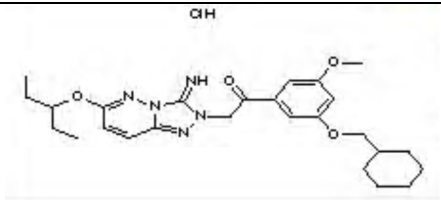
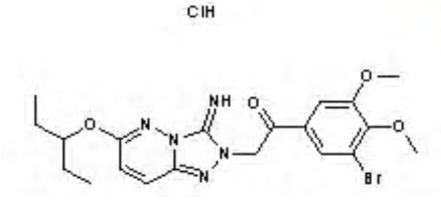
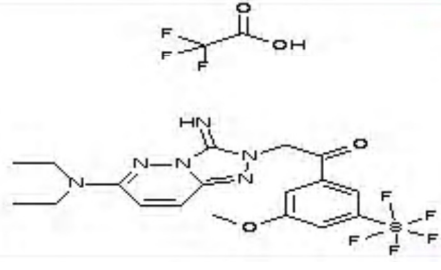
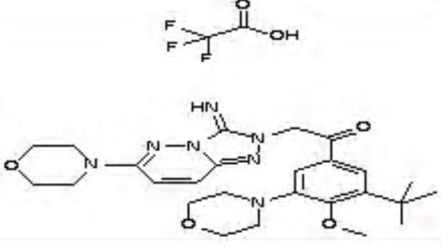
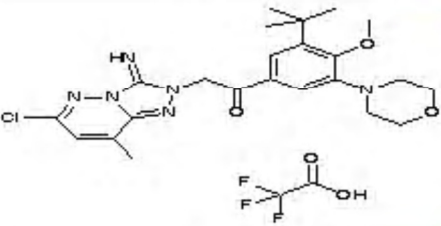
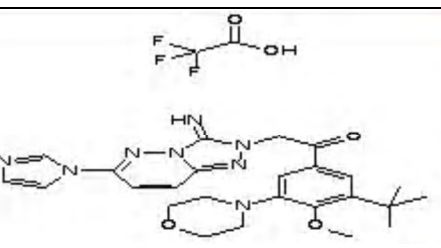
		W 1.008 198 mg	O 1.009 304 mg	Tr de LC-MS [min] 3,36	[M+H] ⁺ 480,2 (met. d)	análogamente al Ej. 18
Ej. 20	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4,5-dietoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (96 mg)					
		W 1.008 130 mg	O 1.010 202 mg	Tr de LC-MS [min] 3,47	[M+H] ⁺ 484,1 (met. d)	análogamente al Ej. 18
Ej. 21	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (114 mg)					
		W 1.008 140 mg	O 1,011 189 mg	Tr de LC-MS [min] 1,46	[M+H] ⁺ 440,5 (met. a)	análogamente al Ej. 18
Ej. 22	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-propoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (92 mg)					
		W 1.008 180 mg	O 1.012 266 mg	Tr de LC-MS [min] 3,00	[M+H] ⁺ 468,1 (met. d)	análogamente al Ej. 18
Ej. 23	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4,5-bis(ciclopropilmetoxi)fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (112 mg)					
		W 1.008 165 mg	O 1.013 295 mg	Tr de LC-MS [min] 1,662	[M+H] ⁺ 536,5 (met. a)	análogamente al Ej. 18

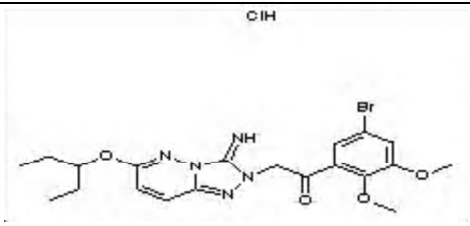
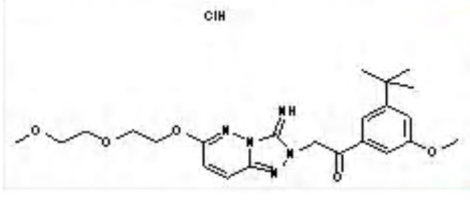
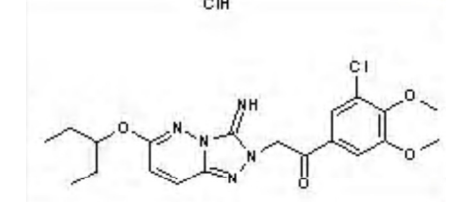
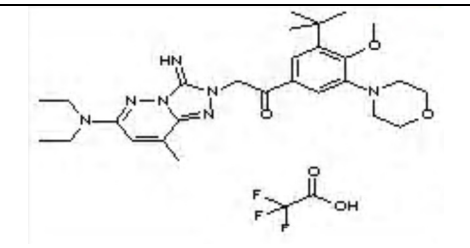
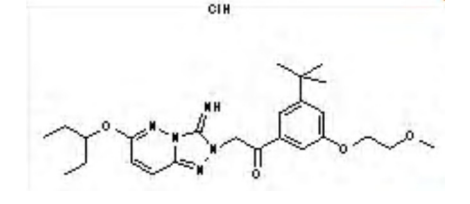
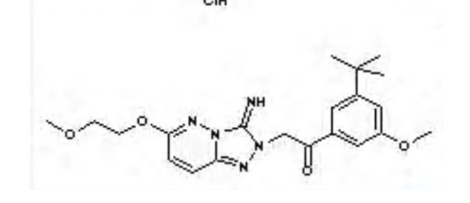
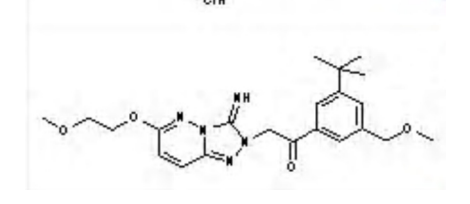
Ej. 24	Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-etanona (31 mg)					
		W 1.008 25 mg	O 1.014 34 mg	Tr de LC-MS [min] 1,33	[M+H] ⁺ 438,1 (met. a)	análogamente al Ej. 2
Ej. 25	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (176 mg)					
		W 1.008 200 mg	O 1.015 258 mg	Tr de LC-MS [min] 3,18	[M+H] ⁺ 426,1 (met. d)	análogamente al Ej. 18
Ej. 26	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (152 mg)					
		W 1.008 180 mg	O 1.016 265 mg	Tr de LC-MS [min] 3,44	[M+H] ⁺ 466,3 (met. d)	análogamente al Ej. 18
Ej. 27	Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-ciclobutilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (137 mg)					
		W 1.008 180 mg	O 1.017 276 mg	Tr de LC-MS [min] 1,58	[M+H] ⁺ 480,5 (met. a)	análogamente al ej. 18
Ej. 28	Hidrocloruro de 1-(3-benciloximetil-5-terc-butilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (183 mg)					
		W 1.008 200 mg	O 1.018 339 mg	Tr de LC-MS [min] 1,53	[M+H] ⁺ 516,5 (met. a)	análogamente al Ej. 18

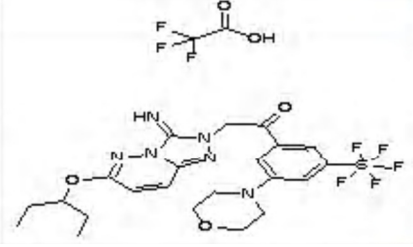
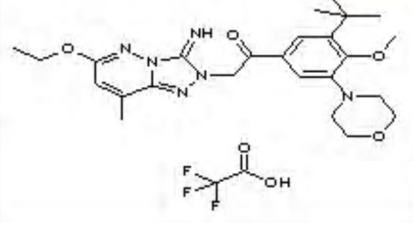
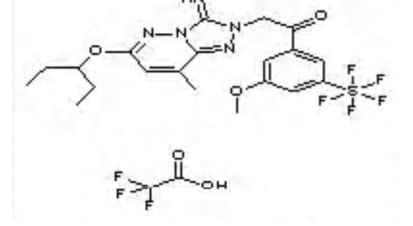
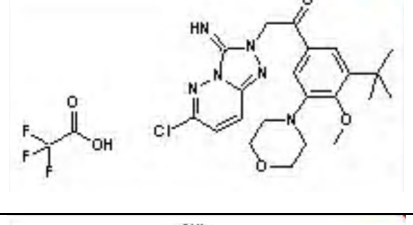
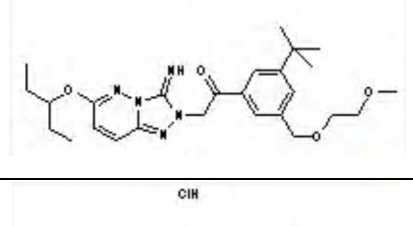
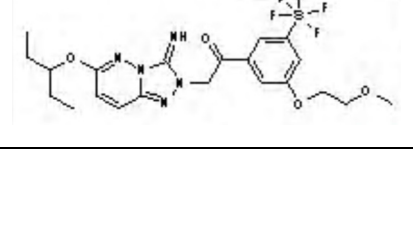
Ej. 29	Hidrocloruro de 1-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (76 mg)					
		W 1.008 75 mg	O 1.019 126 mg	Tr de LC-MS [min] 1,50	[M+H] ⁺ 512,5 (met. a).	análogamente al Ej. 18
Ej. 30	Hidrocloruro de 2-(6-butoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-etanona (83 mg)					
		W 1.010 240 mg	O 1.020 347 mg	Tr de LC-MS [min] 1,33	[M+H] ⁺ 426,3 (met. a)	análogamente al Ej. 18
Ej. 31	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (169 mg)					
		W 1.008 250 mg	O 1.021 298 mg	Tr de LC-MS [min] 1,28	[M+H] ⁺ 404,2 (met. a)	análogamente al Ej. 18
Ej. 32	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona (13 mg)					
		W 1.008 25 mg	O 1.022 37 mg	Tr de LC-MS [min] 1,43	[M+H] ⁺ 467,3 (met. a)	análogamente al Ej. 5
Ej. 33	Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona (30 mg)					
		W 1.020 25 mg	O 1.003 42 mg	Tr de LC-MS [min] 1,37	[M+H] ⁺ 508,3 (met. a)	análogamente al Ej. 5

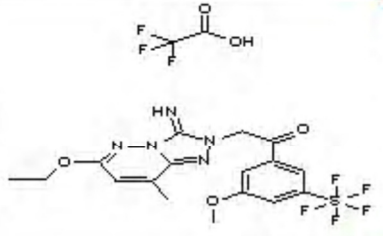
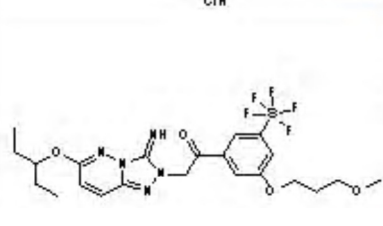
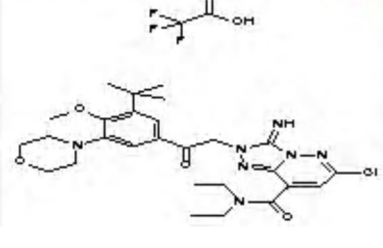
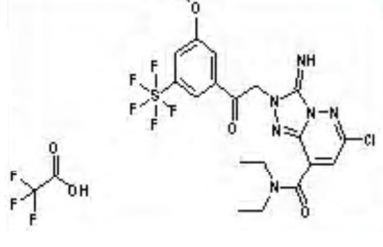
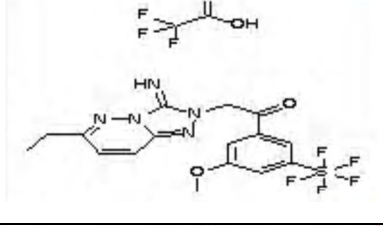
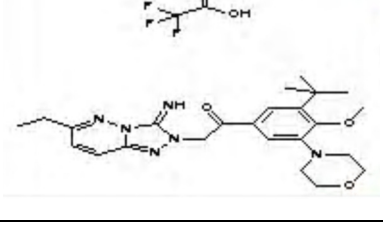
De manera análoga a los métodos anteriores, se obtuvieron y se caracterizaron los siguientes ejemplos con las estructuras básicas W1 y O1:

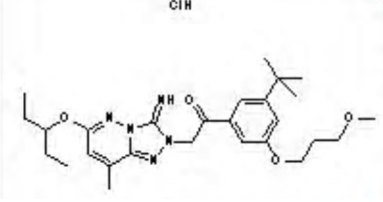
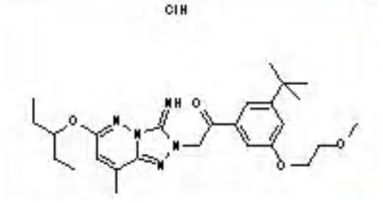
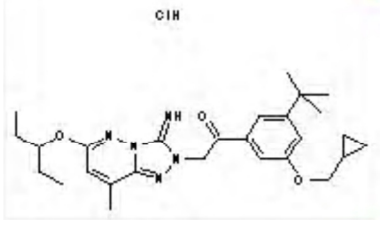
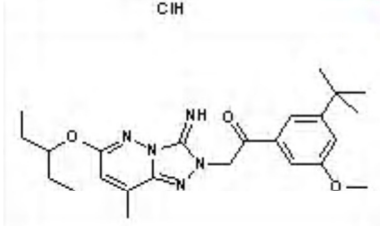
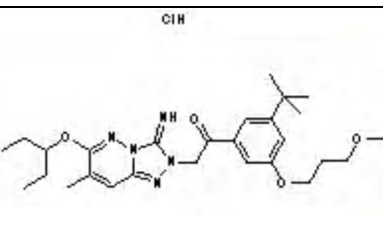
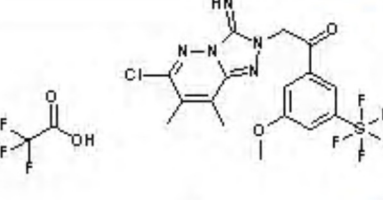
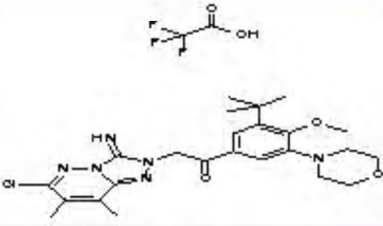
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 034		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5- -morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietil- amino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin-2-il)-etanona	1,37	496,3 (met. a)
Ej.: 035		Hidrocloruro de 2-[6-(1-etil- propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]-1-(3-isopropil- 5-metoxifenil)-etanona	1,36	412,3 (met. a)
Ej.: 036		Hidrocloruro de 1-(3-ciclohexil- metoxi-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etil- propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,56	496,4 (met. a)
Ej.: 037		Hidrocloruro de 1-(3-bromo-5- -metoxi-fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)- 3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,3	448,1 (met. a)
Ej.: 038		Hidrocloruro de 1-[3-(3,3-dimetil- butoxi)-5-metoxifenil]-2-[6-(1-etil- propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,52	470,4 (met. a)
Ej.: 039		Hidrocloruro de 1-[3-(3,3-dimetil- butoxi)-5-etoxifenil]-2-[6-(1-etil- propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,56	484,4 (met. a)

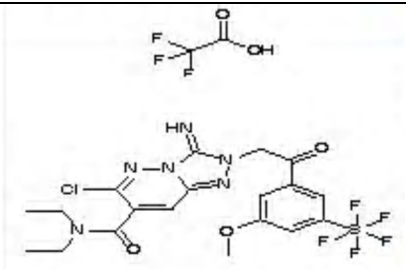
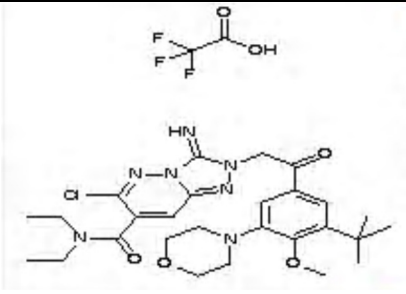
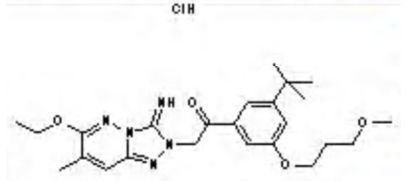
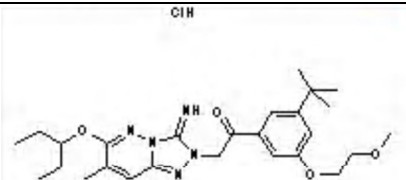
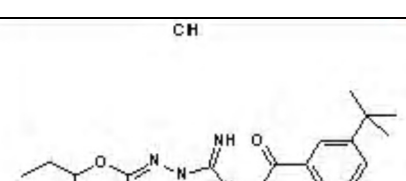
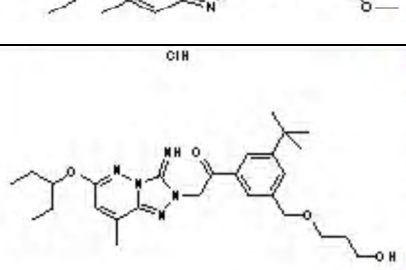
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 040		Hidrocloruro de 1-(3-ciclohexil-metoxi-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,55	482,4 (met. a)
Ej.: 041		Hidrocloruro de 1-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,29	478,1 (met. a)
Ej.: 042		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-dietilamino-3-imino-1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)fenil]etanona	1,29	481,1 (met. a)
Ej.: 043		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-morfolin-4-il-1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il)-etanona	1,24	510,2 (met. a)
Ej.: 044		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-8-metil-1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,27	473,1 (met. a)
Ej.: 045		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-imidazol-1-il-3-imino-1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il)-etanona	1,12	491,1 (met. a)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 046		Hidrocloruro de 1-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,35	479,1 (met. a)
Ej.: 047		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-metoxi-fenil)-2-[3-imino-6-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	1,22	458,3 (met. a)
Ej.: 048		1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,3	434,1 (met. a)
Ej.: 049		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietilamino-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,42	510,4 (met. a)
Ej.: 050		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxi-etoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,42	470,3 (met. a)
Ej.: 051		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-metoxi-fenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,21	414,2 (met. a)
Ej.: 052		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,21	428,3 (met. a)

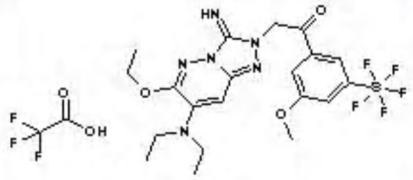
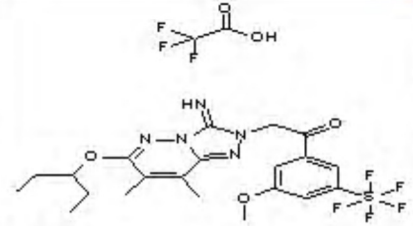
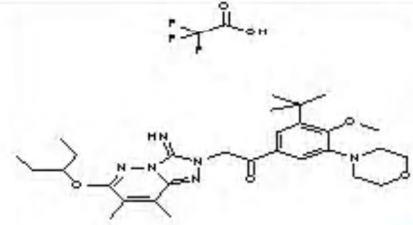
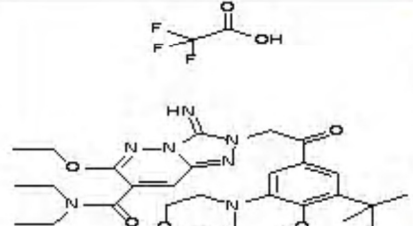
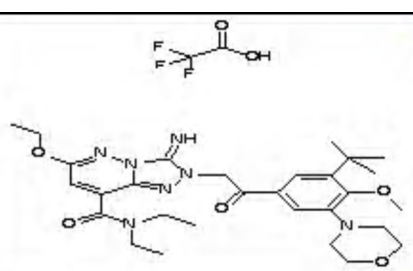
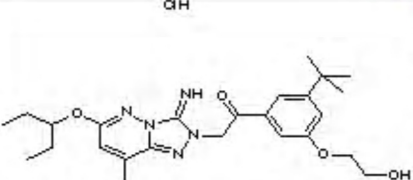
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 053		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]- -1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluoro- sulfanil)fenil]-etanona	1,34	551,2 (met. a)
Ej.: 054		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5- morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3- imino-8-metil-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,35	483,3 (met. a)
Ej.: 055		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8- metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pirida- zin-2-il]-1-[3-metoxi-5-(penta- fluoro-sulfanil)fenil]-etanona	1,41	510,1 (met. a)
Ej.: 056		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5- morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3- imino-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]pirida- zin-2-il)-etanona	1,23	459,1 (met. a)
Ej.: 057		Hidrocloreuro de 1-[3-terc-butil-5- (2-metoxi-metoximetil)fenil]-2-[6- (1-etilpropoxi)-3-imino- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2- il]etanona	1,38	484,4 (met. a)
Ej.: 058		Hidrocloreuro de 2-[6-(1-etilpro- poxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-(2- metoxietoxi)-5-(pentafluoro- sulfanil)-fenil]etanona	1,38	484,4 (met. a)

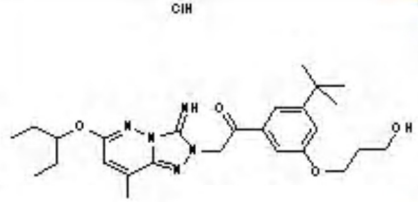
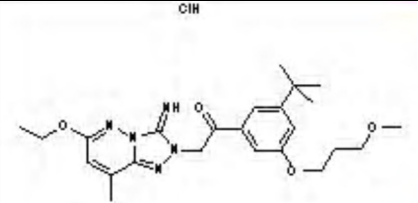
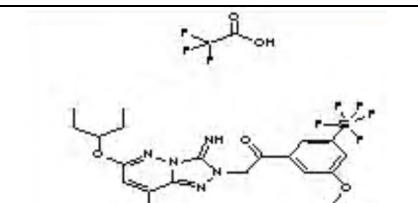
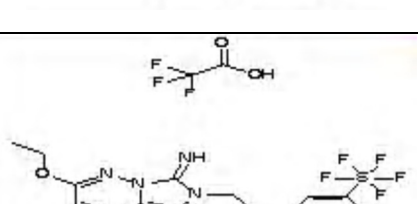
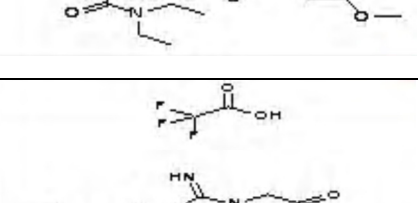
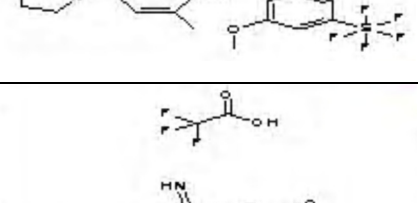
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 059		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-etoxi-3-imino-8-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)- -1-[3-metoxi-5-(pentafluoro- sulfanil)fenil]-etanona	1,28	468,0 (met. a)
Ej.: 060		Hidrocloreuro de 2-[6-(1-etilpro- poxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-(3- -metoxi-propoxi)-5-(pentafluoro- sulfanil)fenil]-etanona	0,95	554,2 (met. b)
Ej.: 061		Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietilamida de ácido 2-[2-(3- -terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4- il-fenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino- -2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]- piridazin-8-carboxílico	1,29	558,3 (met. a)
Ej.: 062		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3- -imino-2-{2-[3-metoxi-5-(penta- fluorosulfanil)-fenil]-2-oxoetil}-2,3- -dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-8-carboxílico	1,25	543,0 (met. a)
Ej.: 063		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-etil-3-imino-1,2,4)triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi- 5-(pentafluorosulfanil)fenil]- etanona	1,18	438,0 (met. a)
Ej.: 064		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5- -morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etil-3- imino-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,27	453,3 (met. a)

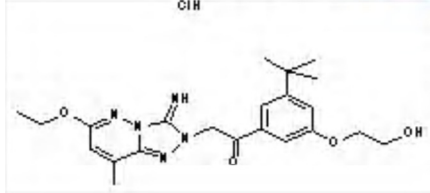
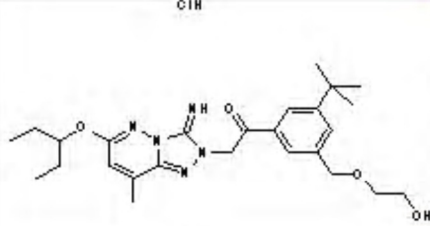
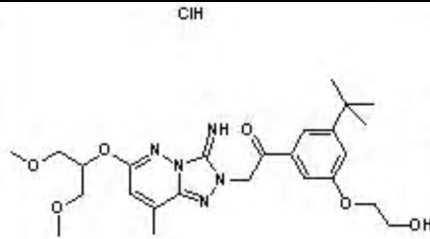
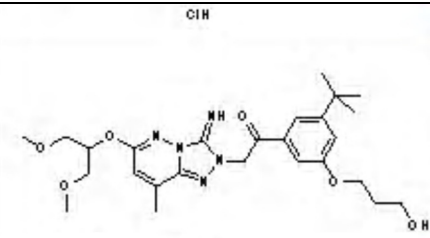
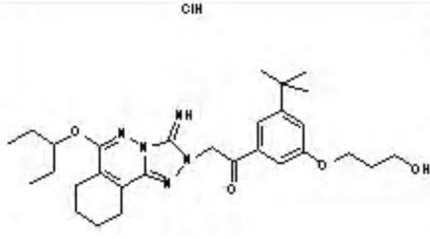
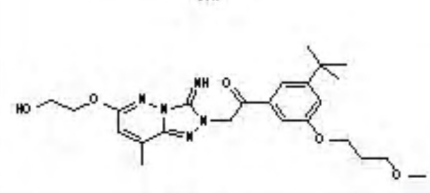
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 065		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,52	498,5 (met. a)
Ej.: 066		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,48	484,4 (met. a)
Ej.: 067		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-ciclopropil-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,63	480,5 (met. a)
Ej.: 068		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,52	440,4 (met. a)
Ej.: 069		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxi-propoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,55	498,5 (met. a)
Ej.: 070		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]etanona	1,47	472,1 (met. a)
Ej.: 071		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,57	487,2 (met. a)

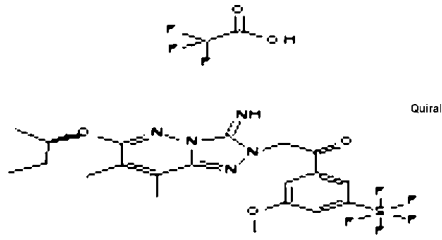
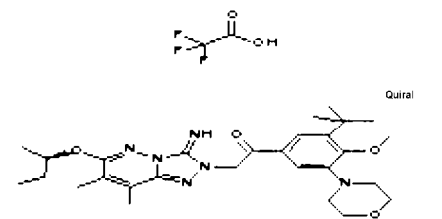
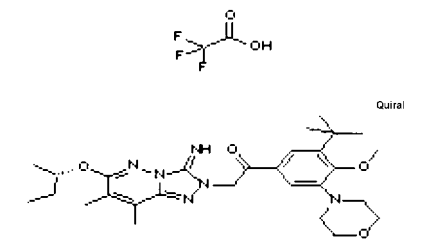
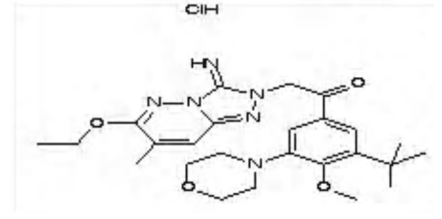
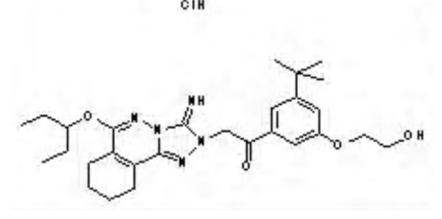
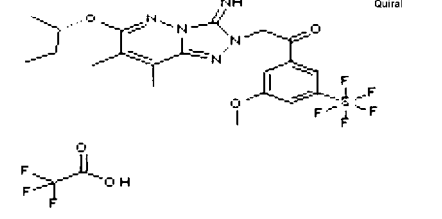
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 072		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-cloro-3-imino-2-{2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico	1,47	543,1 (met. a)
Ej.: 073		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-7-carboxílico	1,55	558,3 (met. a)
Ej.: 074		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,89	456,2 (met. b)
Ej.: 075		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,48	484,5 (met. a)
Ej.: 076		Hidrocloreto de 1-(3-terc-butil-5-metoxi-fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	0,83	472,2 (met. b)
Ej.: 077		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoximetil)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	1,38	498,2 (met. a)

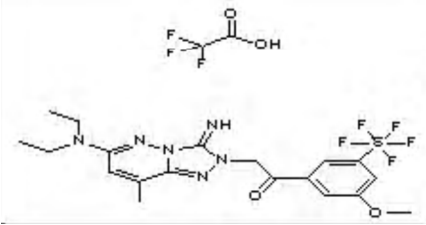
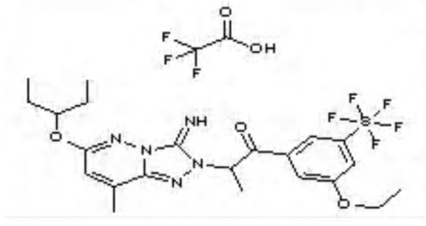
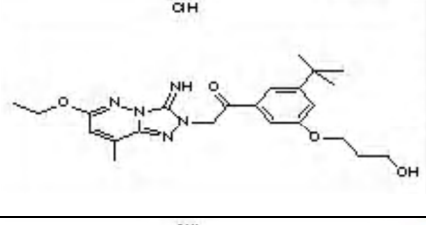
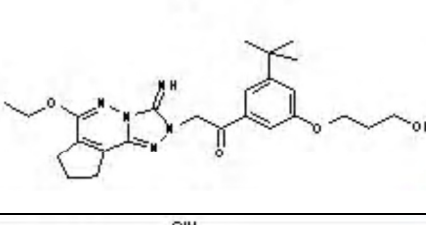
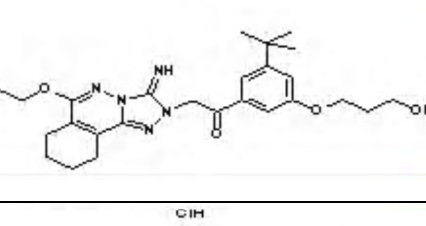
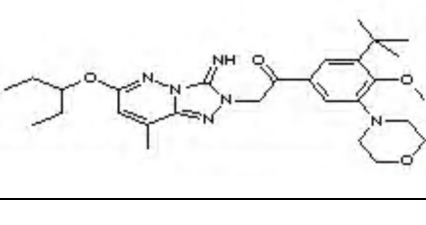
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 078		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2-oxoetil]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico	1,25	553,2 (met. a)
Ej.: 079		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(3-imino-6-metoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]etanona	1,24	468,1 (met. a)
Ej.: 080		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]etanona	1,32	482,1 (met. a)
Ej.: 081		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,38	497,2 (met. a)
Ej.: 082		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(6-cloro-7-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,40	530,2 (met. a)
Ej.: 083		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-cloro-7-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]etanona	1,32	515,1 (met. a)

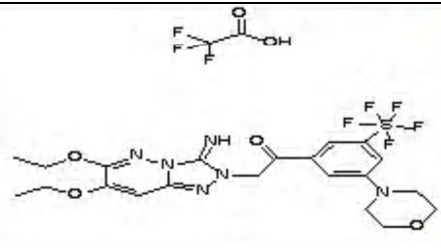
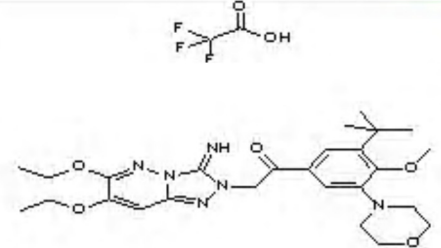
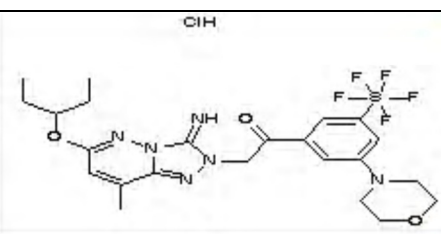
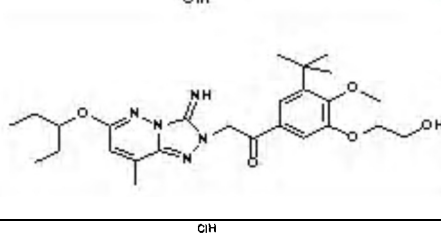
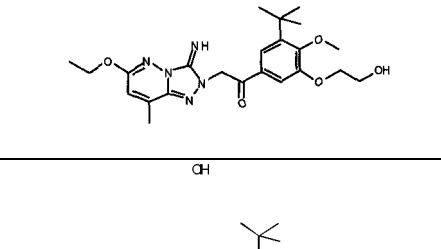
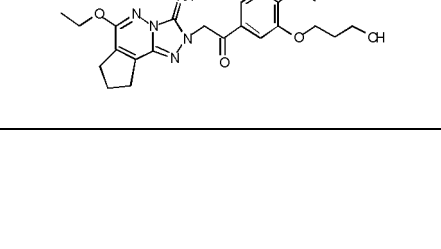
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 084		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(7-diethylamino-6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro sulfanil)-fenil]etanona	1,65	525,2 (met. a)
Ej.: 085		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]etanona	1,47	524,2 (met. a)
Ej.: 086		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,52	539,3 (met. a)
Ej.: 087		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-7-carboxílico	1,32	568,3 (met. a)
Ej.: 088		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico	1,35	568,2 (met. a)
Ej.: 089		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,35	470,2 (met. a)

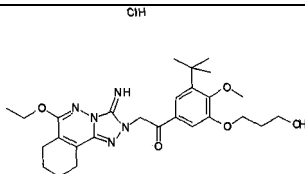
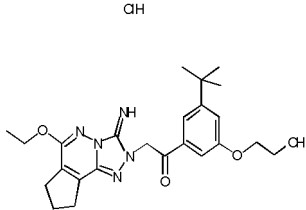
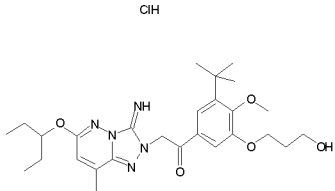
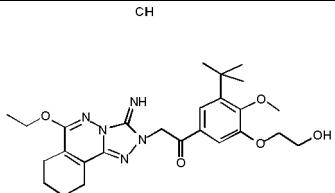
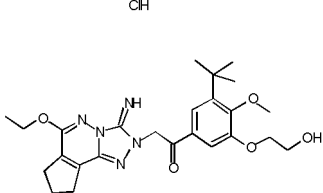
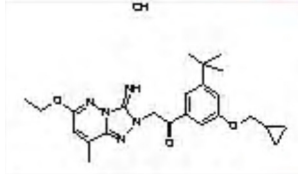
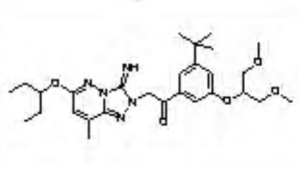
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 090		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,38	484,2 (met. a)
Ej.: 091		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxi-propoxi)fenil]-2-[6-(1-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,34	456,2 (met. a)
Ej.: 092		Sal de ácido trifluoroacético de 1-[3-etoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)fenil]-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,47	524,2 (met. a)
Ej.: 093		Sal de ácido trifluoroacético de dietilamida de ácido 6-etoxi-3-imino-2-{2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)fenil]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico	1,28	553,2 (met. a)
Ej.: 094		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(3-imino-8-metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)fenil]etanona	1,27	493,1 (met. a)
Ej.: 095		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-8-metil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,36	508,3 (met. a)

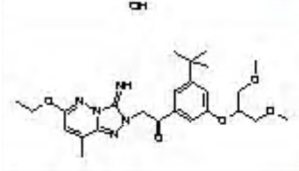
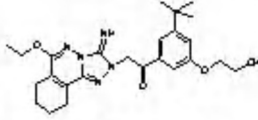
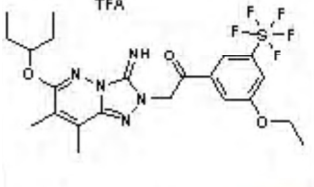
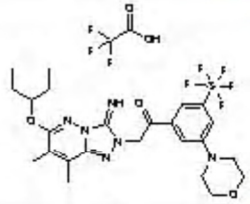
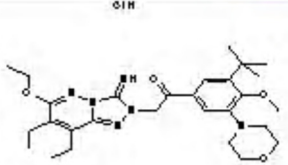
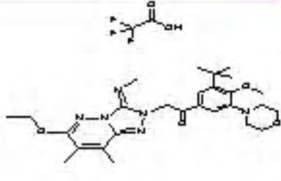
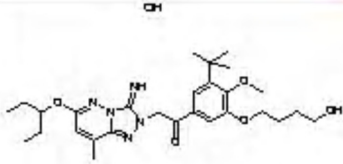
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 096		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,16	428,3 (met. a)
Ej.: 097		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoximetil)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,34	484,2 (met. a)
Ej.: 098		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-[3-imino-6-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,15	502,2 (met. a)
Ej.: 099		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-[3-imino-6-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,21	516,3 (met. a)
Ej.: 100		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-2-il]etanona	0,99	524,3 (met. b)
Ej.: 101		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxi-propoxi)fenil]-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,24	472,2 (met. a)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 102		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-((R)-sec-butoxi)-3-imino-7,8- -dimetil-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5- -(pentafluorosulfanil)fenil]- -etanona	1,05	510,2 (met. b)
Ej.: 103		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-((R)-sec-butoxi)-3-imino-7,8- -dimetil-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc- butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il- fenil)-etanona	1,08	525,4 (met. b)
Ej.: 104		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-((R)-sec-butoxi)-3-imino-7,8- -dimetil-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc- butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il- fenil)-etanona	1,08	525,4 (met. b)
Ej.: 105		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4- -metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6- -etoxi-3-imino-7-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)- -etanona	1,38	483,3 (met. a)
Ej.: 106		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5- -(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-[6-(1-etil- -propoxi)-3-imino-7,8,9,10- -tetrahidro-[1,2,4]triazolo- [3,4-a]ftalazin-2-il]etanona	1,48	510,3 (met. a)
Ej.: 107		Hidrocloruro de 2-[6-((S)-sec- -butoxi)-3-imino-7,8-dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]- -1-[3-metoxi-5-(pentafluoro- sulfanil)fenil]-etanona	1,05	510,2 (met. b)

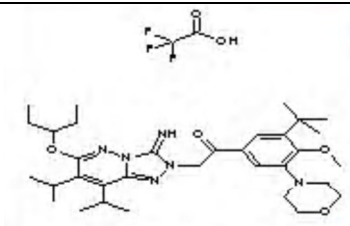
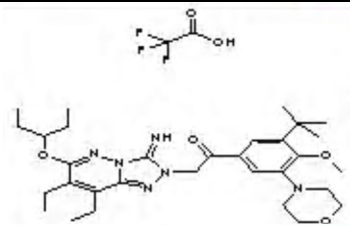
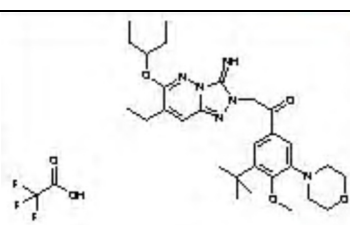
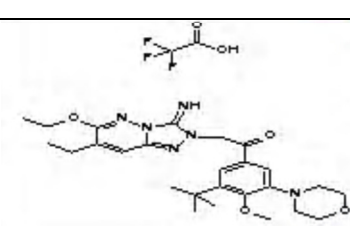
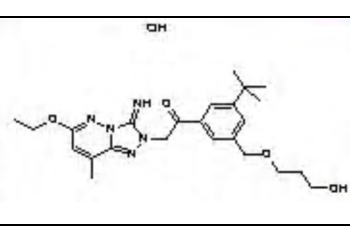
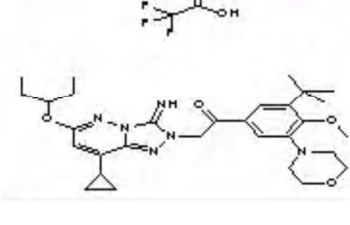
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 108		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6-diethylamino-3-imino-8-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)- -1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfani- l)-fenil]-etanona	1,01	495,2 (met. b)
Ej.: 109		Sal de ácido trifluoroacético de 1-[3-etoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)- fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino- -8-metil-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il]propan-1-ona	1,07	538,2 (met. b)
Ej.: 110		Hidrocloreuro de 1-[3-terc-butil-5- -(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-(6- -etoxi-3-imino-8-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)- etanona	1,23	442,3 (met. a)
Ej.: 111		Hidrocloreuro de 1-[3-terc-butil-5- -(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-(6- -etoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H- -ciclopenta[d][1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,3	468,2 (met. a)
Ej.: 112		Hidrocloreuro de 1-[3-terc-butil-5- -(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-(6- -etoxi-3-imino-7,8,9,10-tetrahidro- [1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-2-il)- etanona	1,36	482,2 (met. a)
Ej.: 113		Hidrocloreuro de 1-(3-terc-butil-4- -metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6- -(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2- -il]etanona	1,53	525,3 (met. a)

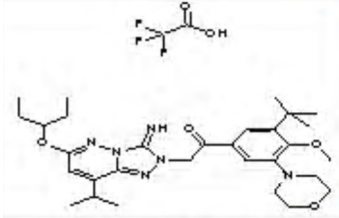
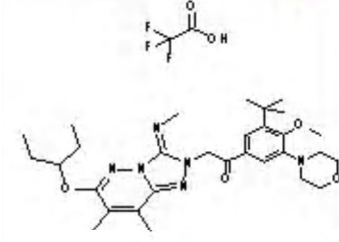
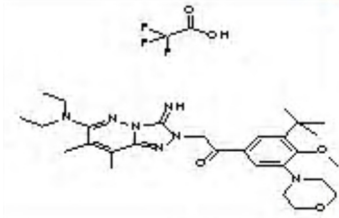
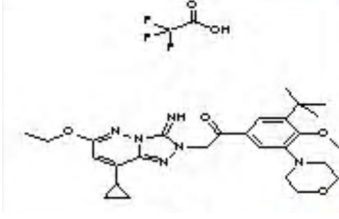
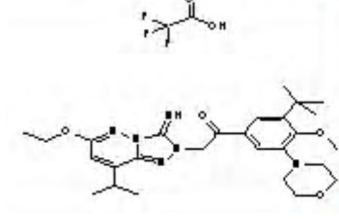
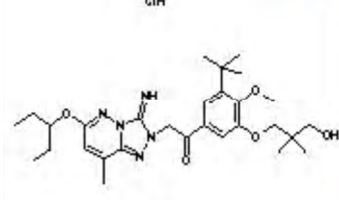
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 114		Sal de ácido trifluoroacético de 2-(6,7-dietoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona	0,91	553,2 (met. b)
Ej.: 115		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6,7-dietoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,01	513,4 (met. b)
Ej.: 116		Hidrocloreto de 2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluoro-sulfanil)fenil]-etanona	1,05	565,3 (met. b)
Ej.: 117		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona	1,38	500,3 (met. a)
Ej.: 118		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,19	458,3 (met. a)
Ej.: 119		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,32	498,2 (met. a)

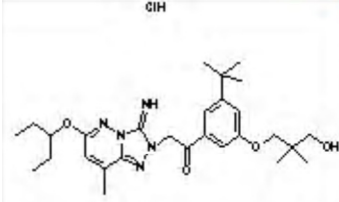
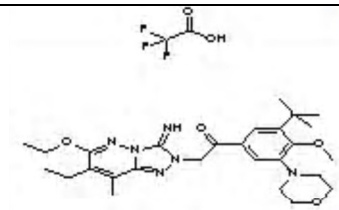
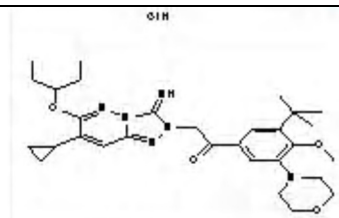
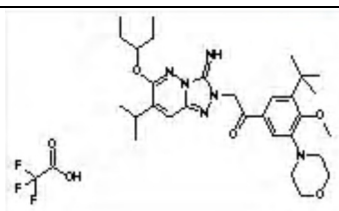
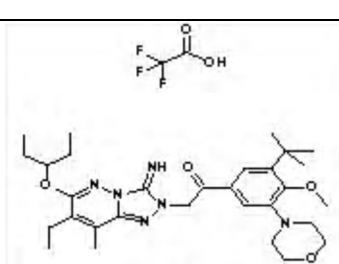
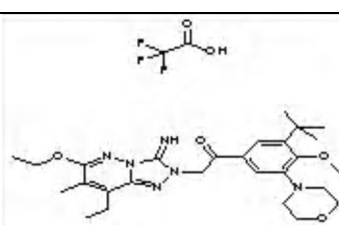
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 120		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo-[3,4-a]ftalazin-2-il)-etanona	1,38	512,3 (met. a)
Ej.: 121		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,24	454,2 (met. a)
Ej.: 122		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,41	514,2 (met. a)
Ej.: 123		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-2-il)-etanona	1,27	498,2 (met. a)
Ej.: 124		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,21	484,2 (met. a)
Ej.: 125		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-5-ciclopropil-metoxifenil)-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,4	438,3 (met. a)
Ej.: 126		Hidrocloruro de 1-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,46	528,3 (met. a)

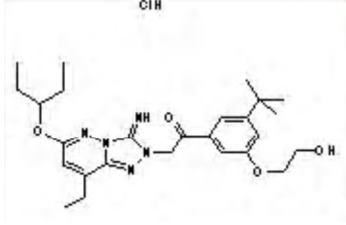
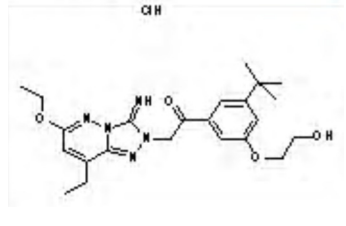
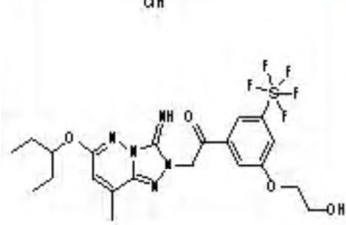
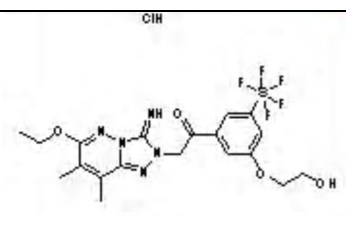
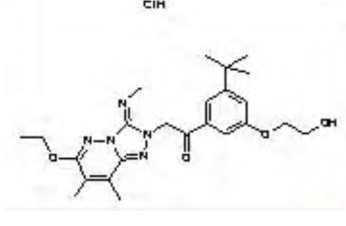
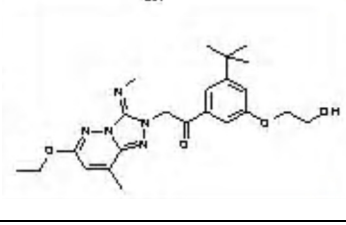
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 127		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,31	486,2 (met. a)
Ej.: 128		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8,9,10-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-2-il)-etanona	1,3	468,2 (met. a)
Ej.: 129		Sal de ácido trifluoroacético de 1-[3-etoxi-5-(pentafluoro-sulfil)-fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,1	538,2 (met. b)
Ej.: 130		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfil)-fenil]-etanona	1,05	565,3 (met. b)
Ej.: 131		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-7,8-dietil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,09	525,4 (met. b)
Ej.: 132		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-[(E)-metilimino]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)etanona	1,06	511,4 (met. b)
Ej.: 133		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxibutoxi)-4-metoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,42	528,3 (met. a)

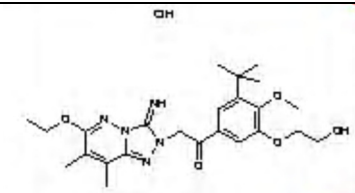
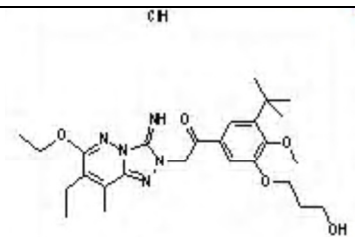
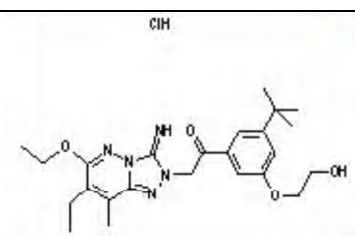
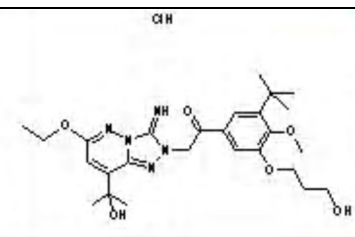
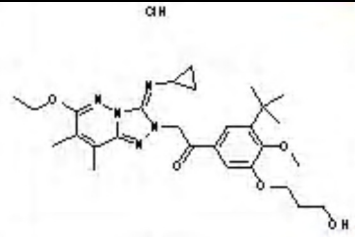
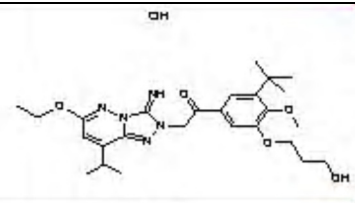
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 134		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoximetil)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,16	442,3 (met. a)
Ej.: 135		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxi-butoxi)fenil]-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,4	498,2 (met. a)
Ej.: 136		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(7,8-diciclopropil-6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,11	549,4 (met. b)
Ej.: 137		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,15	553,4 (met. b)
Ej.: 138		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[8-etil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,11	539,4 (met. b)
Ej.: 139		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,04	497,3 (met. b)
Ej.: 140		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[7,8-diciclopropil-6-(1-etil-propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,16	591,4 (met. b)

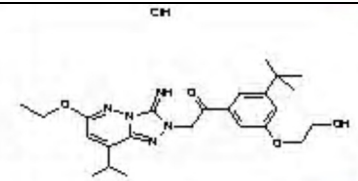
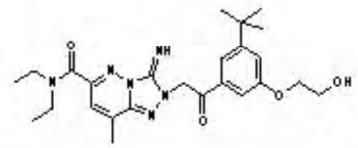
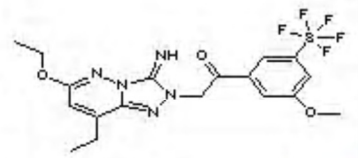
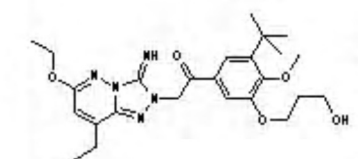
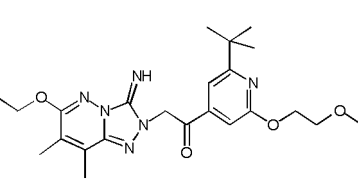
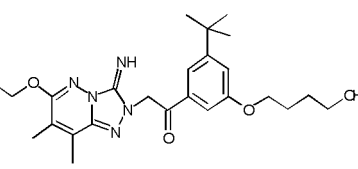
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 141		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-7,8-diisopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	1,19	595,5 (met. b)
Ej.: 142		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[7,8-dietil-6-(1-etil-propoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	1,15	567,4 (met. b)
Ej.: 143		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[7-etil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,11	539,4 (met. b)
Ej.: 144		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-7-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,04	497,3 (met. b)
Ej.: 145		Hidrocloreto de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoximetil)fenil]-2-(6--etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,19	456,2 (met. a)
Ej.: 146		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[8-ciclopropil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,11	551,4 (met. b)

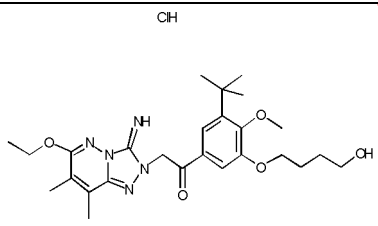
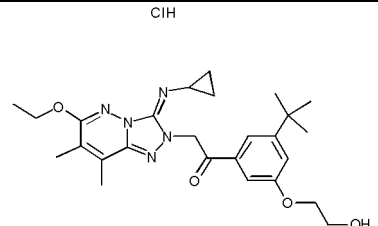
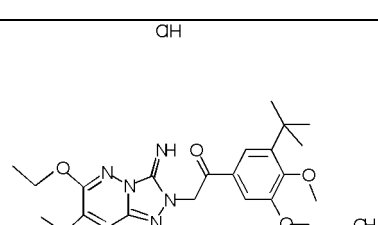
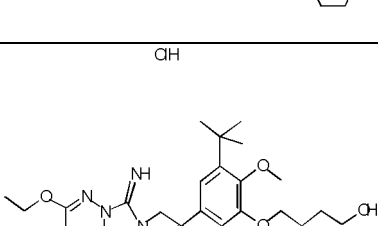
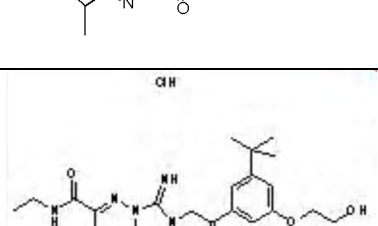
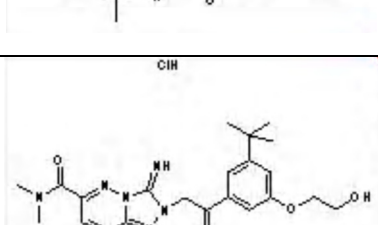
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 147		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etil-propoxi)-3-imino-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	1,13	553,4 (met. b)
Ej.: 148		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etil-propoxi)-7,8-dimetil-3-[(E)-metilimino]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,12	553,4 (met. b)
Ej.: 149		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietil-amino-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il)-etanona	1,08	524,4 (met. b)
Ej.: 150		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(8-ciclopropil-6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,05	509,3 (met. b)
Ej.: 151		Sal de trifluoroacético de ácido 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,07	511,4 (met. b)
Ej.: 152		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-4-metoxi-fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,5	542,3 (met. a)

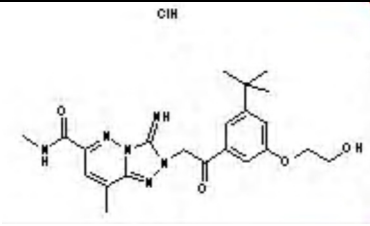
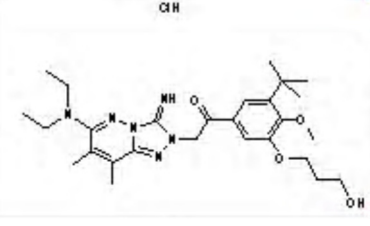
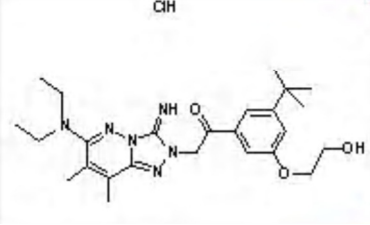
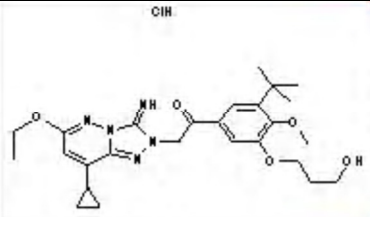
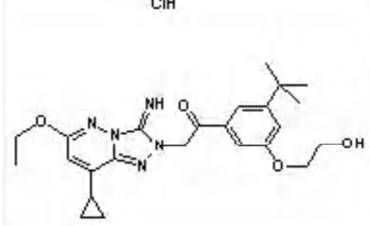
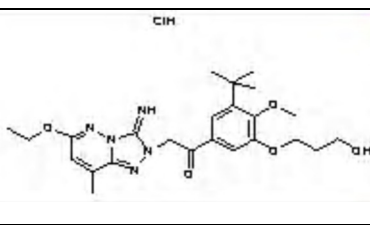
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 153		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,48	512,3 (met. a)
Ej.: 154		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-7-etil-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,07	511,4 (met. b)
Ej.: 155		Hidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[7-ciclopropil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,12	551,4 (met. b)
Ej.: 156		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,13	553,4 (met. b)
Ej.: 157		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[7-etil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,14	553,4 (met. b)
Ej.: 158		Sal de ácido trifluoroacético de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,07	511,4 (met. b)

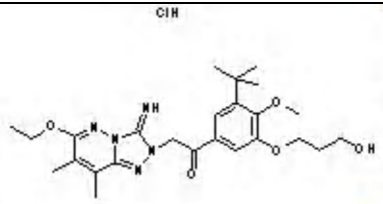
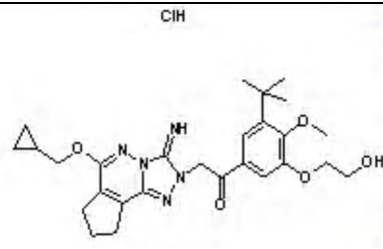
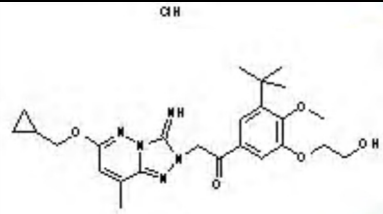
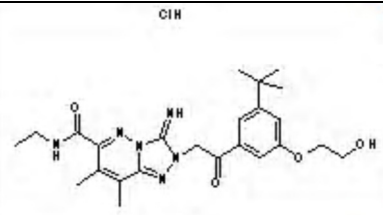
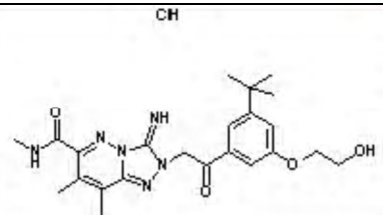
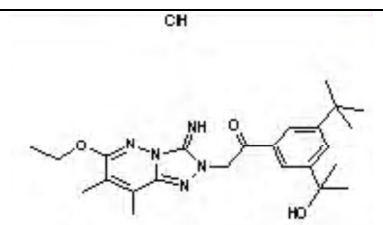
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 159		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[8-etil-6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,03	484,4 (met. b)
Ej.: 160		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,95	442,3 (met. b)
Ej.: 161		Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-1-[3-(2-hidroxietoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona	0,89	540,2 (met. b)
Ej.: 162		Hidrocloruro de 2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-(2-hidroxietoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona	1,23	512,2 (met. a)
Ej.: 163		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-{6-etoxi-7,8-dimetil-3-[(E)-metilimino]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il}etanona	0,97	456,3 (met. b)
Ej.: 164		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-{6-etoxi-8-metil-3-[(E)-metilimino]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il}etanona	0,94	442,3 (met. b)

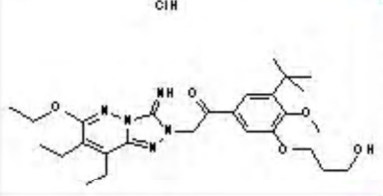
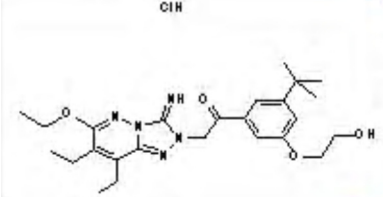
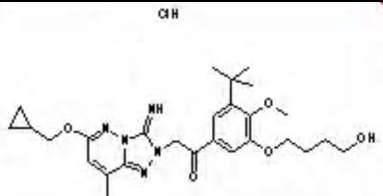
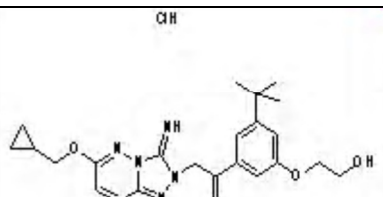
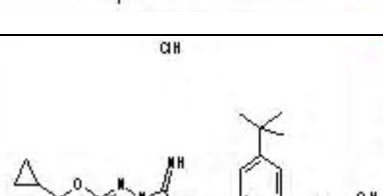
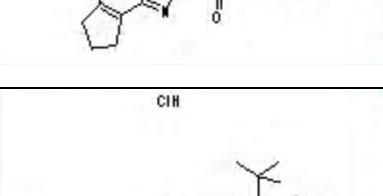
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 165		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,83	472,2 (met. b)
Ej.: 166		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-7-etil-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,03	500,3 (met. b)
Ej.: 167		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(6-etoxi-7-etil-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	456,3 (met. b)
Ej.: 168		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-[6-etoxi-8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	0,96	516,3 (met. b)
Ej.: 169		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-{3-[(E)-ciclopropilimino]-6-etoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,04	526,4 (met. b)
Ej.: 170		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,03	500,3 (met. b)

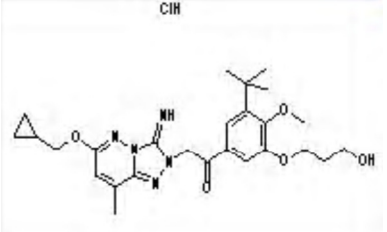
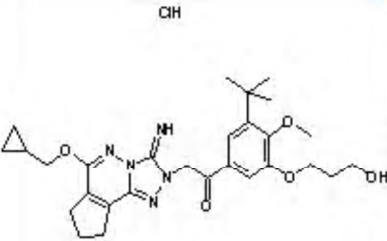
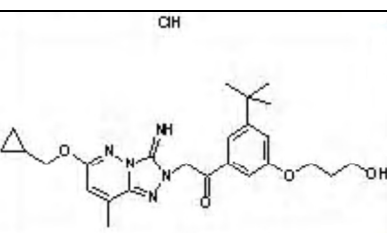
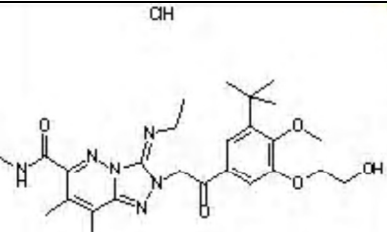
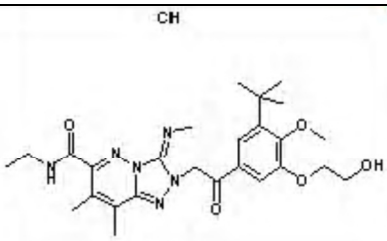
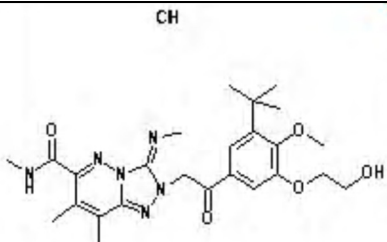
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 171		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,00	456,3 (met. b)
Ej.: 172		Hidrocloruro de dietilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxoetil]-3-imino-8-metil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,74	483,3 (met. b)
Ej.: 173		Hidrocloruro de 2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona	1,02	482,2 (met. b)
Ej.: 174		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,00	486,3 (met. b)
Ej.: 175		Hidrocloruro de 1-[2-terc-butil-6-(2-metoxi-etoxi)piridin-4-il]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,83	472,2 (met. b)
Ej.: 176		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxibutoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,82	470,2 (met. b)

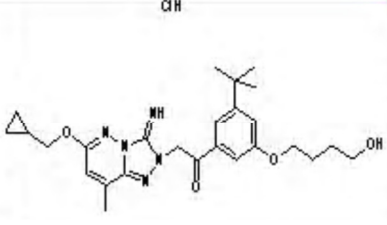
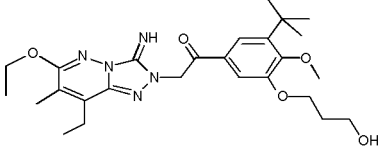
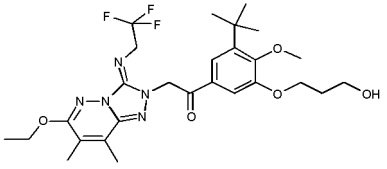
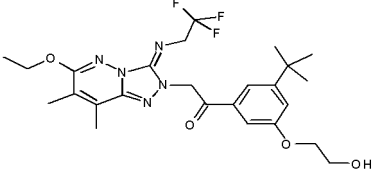
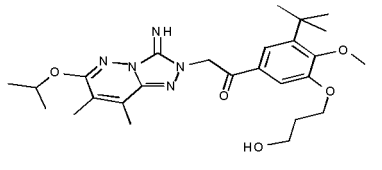
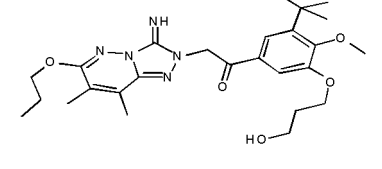
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 178		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxibutoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,86	500,3 (met. b)
Ej.: 179		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-{3-[(E)-ciclopropilimino]-6-etoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il}etanona	0,99	482,3 (met. b)
Ej.: 180		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-7-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,99	486,3 (met. b)
Ej.: 181		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxibutoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,86	482,2 (met. b)
Ej.: 182		Hidrocloruro de etilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxo-etil]-3-imino-8--metil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-carboxílico	0,74	455,2 (met. b)
Ej.: 183		Hidrocloruro de dimetilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxo-etil]-3-imino-8-metil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,7	455,3 (met. b)

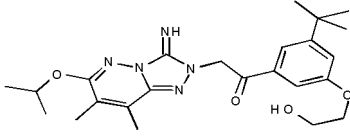
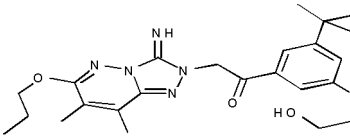
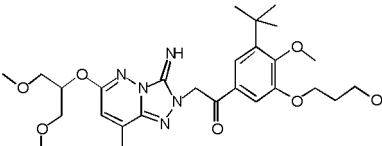
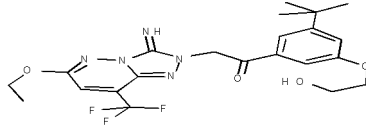
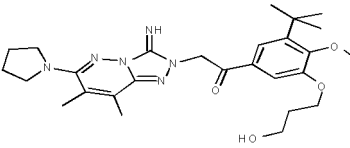
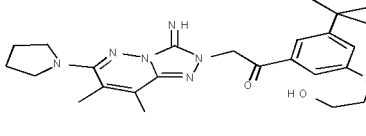
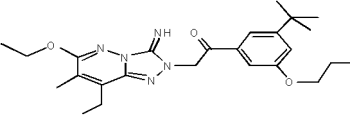
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 184		Hidrocloruro de metilamida de ácido 2-(2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxo-etil)-3-imino-8-metil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,7	441,2 (met. b)
Ej.: 186		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-dietilamino-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,02	513,4 (met. b)
Ej.: 187		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(6-dietilamino-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	469,4 (met. b)
Ej.: 188		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(8-ciclopropil-6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,00	498,3 (met. b)
Ej.: 189		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(8-ciclopropil-6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,96	454,3 (met. b)
Ej.: 190		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,82	472,2 (met. b)

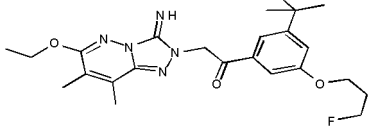
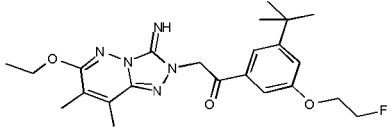
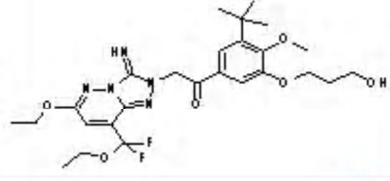
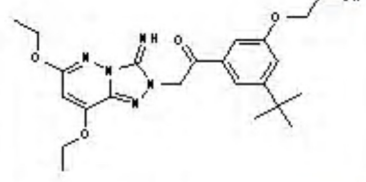
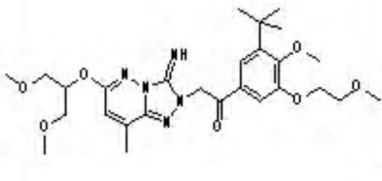
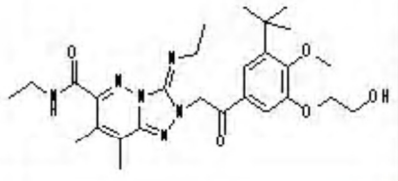
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 191		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,85	486,2 (met. b)
Ej.: 192		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,89	510,2 (met. b)
Ej.: 193		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,83	484,2 (met. b)
Ej.: 194		Hidrocloruro de etilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxo-etil]-3-imino-7,8-dimetil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,73	469,2 (met. b)
Ej.: 195		Hidrocloruro de metilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxo-etil]-3-imino-7,8-dimetil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,71	455,3 (met. b)
Ej.: 196		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(1-hidroxí-1-metiletil)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	440,3 (met. b)

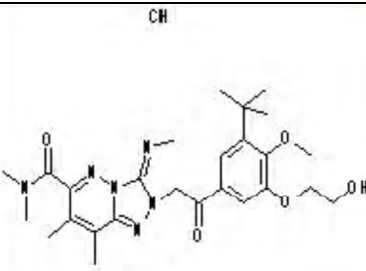
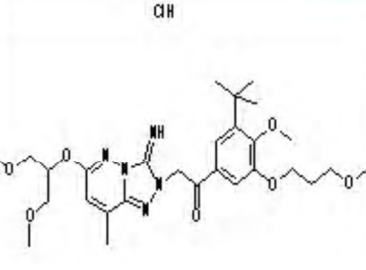
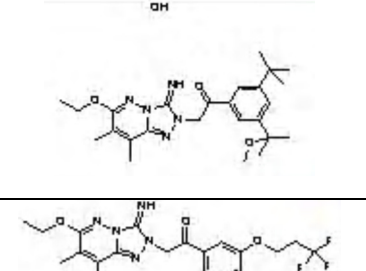
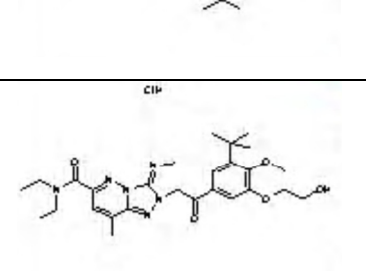
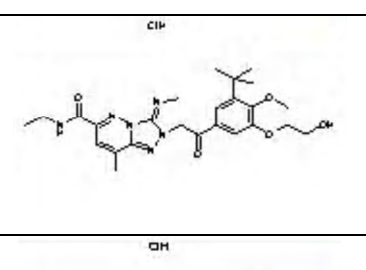
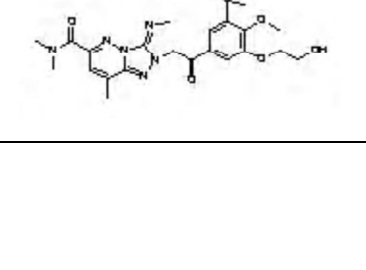
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 197		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-7,8-dietil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,06	514,4 (met. b)
Ej.: 198		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-7,8-dietil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,02	470,3 (met. b)
Ej.: 199		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxi-butoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,87	512,3 (met. b)
Ej.: 200		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,81	454,2 (met. b)
Ej.: 201		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,85	480,2 (met. b)
Ej.: 202		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,87	498,2 (met. b)

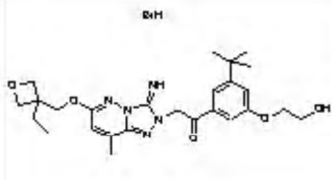
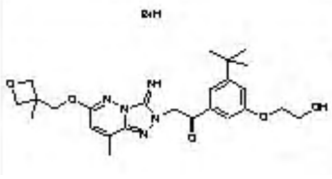
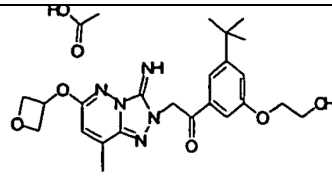
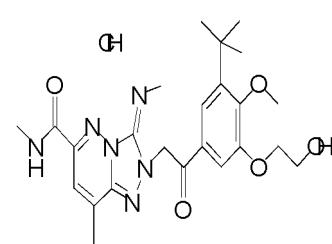
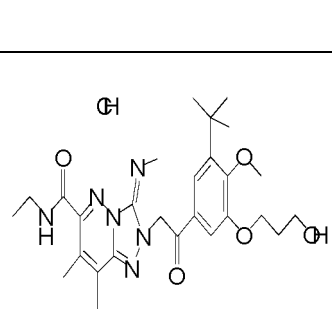
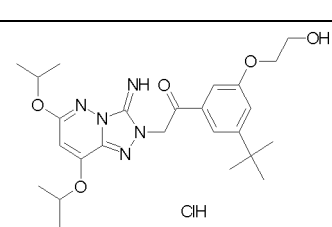
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 203		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il)-etanona	0,86	498,2 (met. b)
Ej.: 204		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[d]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,88	524,3 (met. b)
Ej.: 205		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)fenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,83	468,2 (met. b)
Ej.: 206		Hidrocloruro de metilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil]-3-[(E)-etilimino]-7,8-dimetil-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,76	513,3 (met. b)
Ej.: 207		Hidrocloruro de etilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil]-7,8-dimetil-3-[(E)-metilimino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,77	513,3 (met. b)
Ej.: 208		Hidrocloruro de metilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil]-7,8-dimetil-3-[(E)-metilimino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,75	499,2 (met. b)

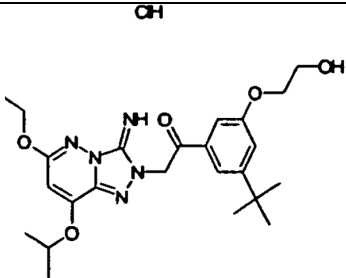
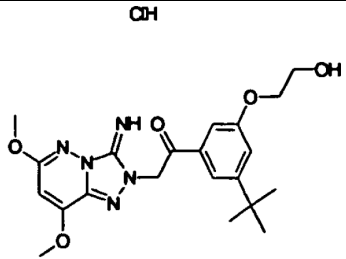
		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 209		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxibutoxi)fenil]-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,85	482,2 (met. b)
Ej.: 210		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,02	500,4 (met. b)
Ej.: 211		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]-2-{6-etoxi-7,8-dimetil-3-[(E)-2,2,2-trifluoroetilimino]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il}etanona	1,04	568,3 (met. b)
Ej.: 212		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-{6-etoxi-7,8-dimetil-3-[(E)-2,2,2-trifluoroetilimino]-[1,2,4]triazolo-4,3-b]piridazin-2-il}etanona	1,01	524,3 (met. b)
Ej.: 213		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-[(E)-2,2,2-trifluoroetilimino]-[1,2,4]triazolo-4,3-b]piridazin-2-il}etanona	1,02	500,4 (met. b)
Ej.: 214		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxifenil]-2-(3-imino-7,8-dimetil-6-propoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,02	500,3 (met. b)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 215		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(3-imino-6--isopropoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	456,3 (met. b)
Ej.: 216		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(3-imino-7,8-dimetil-6-propoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	456,3 (met. b)
Ej.: 217		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxifenil]-2-(3-imino-6-(2-metoxi-1-metoxi-metiletoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,8	546,3 (met. b)
Ej.: 218		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,97	482,3 (met. b)
Ej.: 219		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxifenil]-2-(3-imino-7,8-dimetil-6-pirrolidin--1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]--piridazin-2-il)-etanona	1,01	511,4 (met. b)
Ej.: 220		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(3-imino-7,8-dimetil-6-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,97	467,3 (met. b)
Ej.: 221		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6-etoxi-8-etil-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,97	456,3 (met. b)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 222		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-fluoro-propoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,04	458,3 (met. b)
Ej.: 223		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-fluoroetoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	1,02	444,3 (met. b)
Ej.: 224		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxifenil]-2-[6-etoxi-8-(etoxidifluorometil)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	1,02	552,3 (met. b)
Ej.: 225		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(6,8-diethoxy-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,82	458,2 (met. b)
Ej.: 226		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[3-imino-6-(2-metoxi-1-metoxi-metiletoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	0,85	546,3 (met. b)
Ej.: 227		Hidrocloruro de etilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil]-3-[(E)-etilimino]-7,8-dimetil-2,3--dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,78	527,2 (met. b)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 228		Hidrocloruro de dimetilamida de ácido 2-{2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxoetil}-7,8-dimetil-3-[(E)-metil-imino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,75	513,3 (met. b)
Ej.: 229		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[3-imino-6-(2-metoxi-1-metoxi-metiletoxi)-8-metil-1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	0,88	560,3 (met. b)
Ej.: 230		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,99	454,3 (met. b)
Ej.: 231		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,98	494,2 (met. b)
Ej.: 232		Hidrocloruro de dietilamida de ácido 2-{2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil}-8-metil-3-[(E)-metilimino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,78	527,2 (met. b)
Ej.: 233		Hidrocloruro de etilamida de ácido 2-{2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-2-oxoetil}-8-metil-3-[(E)-metilimino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,77	499,2 (met. b)
Ej.: 234		Hidrocloruro de dimetilamida de ácido 2-{2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxoetil}-8-metil-3-[(E)-metilimino]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,74	499,2 (met. b)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 235		Hidrobromuro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-[6-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	0,78	498,2 (met. b)
Ej.: 236		Hidrobromuro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-[3-imino-8-metil-6-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-2-il]etanona	0,75	484,2 (met. b)
Ej.: 237		Sal de ácido acético de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-[3-imino-8-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]etanona	0,73	456,2 (met. b)
Ej.: 238		Hidrocloreuro de metilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-2-oxo-etil]-8-metil-3-[(E)-metil-imino]-2,3-dihidro-1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,76	485,2 (met. b)
Ej.: 239		Hidrocloreuro de etilamida de ácido 2-[2-[3-terc-butil-5-(3-hidroxi--propoxi)-4-metoxifenil]-2-oxo--etil]-7,8-dimetil-3-[(E)-metil-imino]-2,3-dihidro-1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico	0,80	527,2 (met. b)
Ej.: 240		Hidrocloreuro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-(3-imino-6,8-diisopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,90	486,3 (met. b)

		Nombre	Tr de LCMS [min]	[M+H] ⁺
Ej.: 241		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-8-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,86	472,2 (met. b)
Ej.: 242		Hidrocloruro de 1-[3-terc-butil-5-(2-hidroxietoxi)-fenil]-2-(3-imino-6,8-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona	0,76	430,2 (met. b)

Ejemplos farmacológicos

Método de determinación de PAR1: Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por PAR1

El ensayo farmacológico de las sustancias se llevó a cabo en la agregación plaquetaria inducida por TRAP (péptido activador del receptor de trombina, por sus siglas en inglés) en un formato de 96 pocillos. Para este fin, se tomó sangre de donantes voluntarios sanos en jeringas de 20 ml que contenían 2 ml de solución de citrato sódico al 3,13%. Después de una centrifugación de 20 minutos a 150 x g, el plasma rico en plaquetas (PRP) se separó y se mezcló con 1 µl de disolución de PEG1 (500 µg/ml en etanol)/ml de PRP. Después de incubar a TA durante 5 minutos se centrifugó a 120 x g durante 15 minutos para retirar los leucocitos. El PRP libre de leucocitos se transfirió en partes de 5 ml a tubos de PP de 15 ml y se centrifugó a 360xg durante 15 minutos para sedimentar las plaquetas. Posteriormente, el plasma se decantó y el sedimento de plaquetas procedente de 5 ml de PRP se resuspendió en 1 ml de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO₃ 12 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,39 mM, HEPES 10 mM, BSA al 0,35%, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y se ajustó con Tyrode hasta un recuento de plaquetas de 3 x10⁵/microlitro (µl). Después se mezclaron 13 ml de esta suspensión celular con 866 µl de solución de CaCl₂ 10 mM y se pipetearon 120 µl en cada pocillo de una placa de 96 pocillos que contenía 15 µl de la sustancia a ensayar. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos, se añadieron 15 µl de una disolución de TRAP (70-100 µM) como agonista y se registró la cinética a 37°C durante 20 minutos en un SpectraMax 340 a 650 nm mientras se agitaba. Se calculó el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) del testigo negativo (Tyrode/ DMSO) y del testigo positivo (15 µl de agonista/DMSO) y la diferencia se fijó como el valor de 100%. Se pipetearon las sustancias que se iban a ensayar como una dilución seriada en una determinación duplicada, asimismo se determinó el AUC de cada concentración de la sustancia y se calculó el % de inhibición del AUC en comparación con el control. Basándose en el % de inhibición, el valor de CI₅₀ se calculó por un análisis de regresión no lineal de acuerdo con la ecuación de 4 parámetros.

La tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1:

Compuesto del ejemplo	Inhibición de la agregación plaquetaria CI ₅₀ [micro M]	Compuesto del ejemplo	Inhibición de la agregación plaquetaria CI ₅₀ [micro M]
1	0,65	2	1,6
5	8,5	7	0,158
16	0,127	66	0,025

77	0,009	85	0,059
90	0,012	98	0,334
108	0,016		

Ensayo de unión a PAR1

Las sustancias sintetizadas se examinaron en un ensayo de unión a PAR1. Éste ensayó si las sustancias pueden inhibir la unión de un agonista de PAR1 marcado radiactivamente conocido en la bibliografía en el receptor PAR1 (Ho-Sam Ahn, Mol Pharm, 51:350-356, 1997).

El receptor PAR1 humano se expresó de manera transitoria en células de insecto High Five. A partir de estas células, después de 48 horas, se produjo una preparación de membrana por métodos convencionales, se prepararon alícuotas en Tris-HCl 10 mM; EDTA 0,3 mM; EGTA 1 mM; sacarosa 250 mM pH 7,5 y se almacenó a -80°C.

Las sustancias se preincubaron con la membrana a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió el radioligando (ALA-(para-F-Phe)-Arg-ChA-homoArg-(3,4-3H-Tyr)-NH₂; aprox. 40 Ci/mmol). La concentración final del radioligando en el tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM; BSA al 0,1%; DMSO al 2%) fue 20 nM, y la de la membrana 1 mg/ml. Después de un periodo de incubación de 60 minutos, se transfirieron 25 µl de la mezcla a una placa de filtración de microtitulación MultiScreenHTS FB de 96 pocillos (de Millipore), que se había pretratado de antemano con una solución acuosa de polietilenimina al 0,75% durante 5 horas a temperatura ambiente. Después, con succión por vacío, cada pocillo se lavó cuatro veces con 300 µl de tampón (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM). La placa después se secó durante una noche, se añadieron 100 µl de líquido de centelleo por pocillo y la placa se analizó después de 6 horas en un contador de centelleo de líquidos Wallac MicroBeta (de PerkinElmer). La unión no específica se determinó en presencia de SCH79797 100 µM (agonista de PAR-1; de Tocris, n° de catálogo 1592) y se restó de todas las mediciones. El valor de 100% usado fue un testigo sin inhibidor. Los valores de inhibición en % de una serie de dilución de sustancia se usaron para calcular el valor de CI₅₀ con la ayuda de un análisis de regresión no lineal de acuerdo con la ecuación de 4 parámetros.

La Tabla 2 muestra los resultados.

Tabla 2:

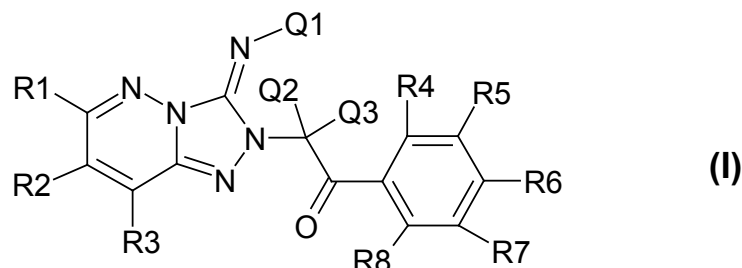
Compuesto del ejemplo	Inhibición de la unión CI ₅₀ [micro M]	Compuesto del ejemplo	Inhibición de la unión CI ₅₀ [micro M]
14	0,279	178	0,126
26	1,1	186	0,119
50	0,631	197	0,149
56	24	199	0,206
76	0,951	207	0,174
84	9,8	215	0,219
89	0,107	221	0,155
101	1,4	222	0,416
117	0,098	230	0,234
127	2,5	236	1,4
144	0,827	239	0,113
161	0,365	240	0,484
163	0,364		

ES 2 379 447 T3

168	0,257		
174	0,183		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en donde

Q1 representa átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o

parcialmente reemplazados por flúor, Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o bien -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o

parcialmente reemplazados por flúor, R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C6), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO2, -SO2CH3, -SO2CF3, -SF5, -Si[alquilo (C1-C4)]3, -alquilen (C1-C6)-O-

-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15),

en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-

C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

- 5 -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6),

-SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

- 10 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en
- 15 alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

- R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-
- 20 -(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o
- 25 trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien
- 30 -O-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -O-(C3-C6)-cicloalquilo, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

- 35 R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo, los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

- 40 R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

- 45 -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6),

-SO₂CH₃ o -SO₂CF₃,

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

- 50 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-

C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.

2.- Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en donde

5 Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

10 R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SF₅, -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

15 -O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15),

en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

20 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

25 -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno o bien

30 R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros, en alquilo o cicloalquilo, los átomos de hidrógeno
35 pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

40 -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6),

-SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,

45 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-(CO)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-

C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6), o bien

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo consiste únicamente en átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R21 y R22 de manera independiente entre representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di- o trisustituido de manera independiente entre sí con -O-alquilo (C1-C6), -alquilo (C1-C4), OH, -cicloalquilo (C3-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),

-alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien

-O-cicloalquilo (C3-C6),

-SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", en donde se forman aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo de N, O o bien S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.

3.- Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde

Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6) o bien -cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo

- (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R11, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R11, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -Het (C4-C15) o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),
- 5 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- 10 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno
- o bien
- 15 R1 y R2 o bien R2 y R3 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido, un anillo seleccionado del grupo de 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indaceno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]triazolo-
- 20 [4,3-b]piridazina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), -SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,
- 25 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien
- 30 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado entre el grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 35 R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C0-C4)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-C(O)-R21, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -Si[alquilo (C1-C4)]₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14) o bien-Het (C4-C15),
- 40 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están sin sustituir o bien están mono-, di- o trisustituidos de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6), -arilo (C6-C14), en donde arilo está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6),
- 45 -Het (C4-C15), en donde Het está sin sustituir o bien está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido de manera independiente entre sí con halógeno, -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- O-cicloalquilo (C3-C6), o bien
- en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,
- 50 con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

R4 y R5, R5 y R6, R6 y R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina,

- 5 en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C14), -alquilen (C0-C4)-Het (C4-C15), -SO₂CH₃ o bien -SO₂CF₃,

- 10 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor, o bien

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido de manera independiente entre sí con -alquilo (C1-C4), -cicloalquilo (C3-C6), OH, -O-alquilo (C1-C6) o bien -O-cicloalquilo (C3-C6), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor.

4.- Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3, en donde

- 20 Q1, Q2 y Q3 son iguales y representan en cada caso un átomo de hidrógeno,

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), -O-alquilo (C1-C8), -O-cicloalquilo (C3-C6), -alquilen (C0-C4)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C0-C4)-N(R11)-R12, halógeno, -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -O-alquilen (C0-C4)-fenilo o bien -O-alquilen (C1-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6),

- 25 en donde alquilo o alquilen están en cada caso sin sustituir o bien están mono- o disustituidos con -O-alquilo (C1-C6),

en donde en alquilo o alquilen los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente reemplazados por flúor,

con la salvedad de que al menos un R1, R2 ó R3 no sea átomo de hidrógeno,

R11 y R12 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno o -alquilo (C1-C6), o bien

- 30 R11 y R12 en el fragmento "N(R11)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado entre el grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, imidazolo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo,

- 35 R4, R5, R6, R7 y R8 son iguales o diferentes y de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno, -alquilo (C1-C6), OH, -O-alquilo (C1-C8), halógeno, -SF₅, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-R22, -alquilen (C0-C4)-N(R21)-C(O)-R22, -CF₃, -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6), -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C1-C4)-cicloalquilo (C3-C6), o bien -alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-fenilo,

en donde alquilo o alquilen están en cada caso sin sustituir o bien están mono- o disustituidos con -O-alquilo (C1-C6),

- 40 con la salvedad de que al menos un R4, R5, R6, R7 ó R8 no sea átomo de hidrógeno, o bien

R4 y R5, R5 y R6, R6 o bien R7 o bien R7 y R8 forman junto con los átomos del anillo a los que cada uno de ellos está unido un anillo de cinco a ocho miembros seleccionado del grupo de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina,

- 45 en donde el anillo está sin sustituir o bien está mono- o disustituido con -alquilo (C1-C4),

R21 y R22 de manera independiente entre sí representan átomo de hidrógeno o bien -alquilo (C1-C6), o bien

R21 y R22 en el fragmento "N(R21)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, imidazolo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y

morfolin-3-onilo.

- 5.- Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la fórmula I está seleccionado del grupo de 2-(6-cloro-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona, N-[3-[2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-N-metilacetamida, N-[3-[2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)fenil]acetamida, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopentiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclobutoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-fenoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-(6-benciloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclohexiloxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[3-imino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-ciclopropilmetoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 1-(3-terc-butil-5-etoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4,5-dietoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-propoximetilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4,5-bis(ciclopropilmetoxi)fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)etanona, 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)etanona, 1-(3-terc-butil-5-ciclobutilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-benciloximetil-5-terc-butilfenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-(6-butoxi-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-etanona, 1-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(3-isopropil-5-metoxifenil)-etanona, 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-bromo-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-metoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-etoxifenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-(6-dietilamino-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(3-imino-6-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-imidazol-1-il-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[3-imino-6-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-dietilamino-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-(3-terc-butil-5-metoximetilfenil)-2-[3-imino-6-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-(5-metoxi-3-pentafluorosulfanilfenil)-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoximetil)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-(2-metoxietoxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona, 2-(6-etoxi-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]etanona, 2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-(3-metoxipropoxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino-2,3-dihidro-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico, dietilamida de ácido 6-cloro-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxoetil]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico, 2-(6-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-etil-3-imino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona, 1-(3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona, 1-(3-terc-butil-5-ciclopropilmetoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona, 1-(3-terc-butil-5-metoxifenil)-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona, 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona, 2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-etanona, 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-(6-cloro-3-imino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona, dietilamida de ácido 6-cloro-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil]-2-oxoetil]-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico, dietilamida de ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxoetil]-6-cloro-3-imino-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico, 1-[3-terc-butil-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-(6-etoxi-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il)-etanona o bien 1-[3-terc-butil-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[6-(1-etilpropoxi)-3-imino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-2-il]-etanona.

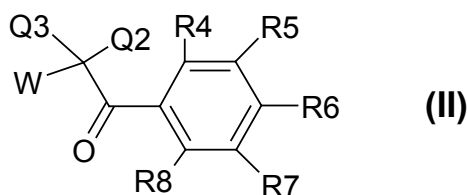
6.- Medicamento, caracterizado por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

7. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas las enfermedades asociadas con trombosis, embolia, hipercoagulabilidad, cambios fibróticos o enfermedades inflamatorias.

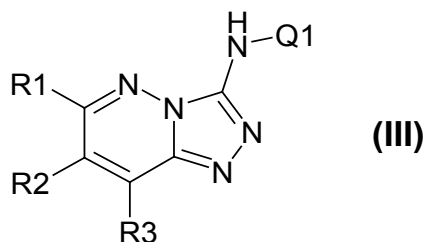
8. Compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque se aplica para las enfermedades de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, apoplejía, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización y angioplastia y procedimientos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de articulaciones de rodilla y de cadera, o intervenciones que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas, tales como en el caso de pacientes de diálisis y pacientes que tienen catéteres permanentes o para la coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares que cursan con una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, trastornos inflamatorios y degenerativos de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis, alteraciones del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares o prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

9. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,

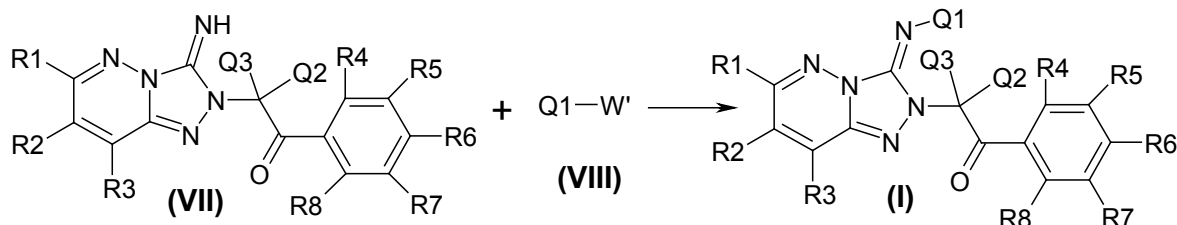


en donde R4 a R8, Q2 y Q3 son tales como se han definido en la fórmula I y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1, R2, R3 y Q1 son tales como se han definido en la fórmula I, con o sin adición de base en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o bien

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII,



5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, Q1, Q2 y Q3 son tales como se han definido en la fórmula I, con un compuesto Q-W' en donde W' es cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, metilsulfato o un grupo saliente adecuado similar, con o sin adición de base para dar un compuesto de la fórmula I, o bien

10 c) se aísla el compuesto de la fórmula I preparado por el procedimiento a) o b) en forma libre o bien se libera a partir de sales fisiológicamente intolerables o bien, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se convierte en sales fisiológicamente tolerables, o bien

15 d) se separa un compuesto de la fórmula I preparado por el procedimiento a) o b), o bien un precursor adecuado de la fórmula I que, debido a su estructura química, se presenta en formas enantiómeras o diastereómeras, en los enantiómeros o diastereómeros puros por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantioméricamente puros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esa manera y eliminación de los grupos auxiliares quirales.