

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 969**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07706860 .9**
96 Fecha de presentación: **16.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1982986**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Compuesto de pirrolopiridazinona como inhibidor de PDE4**

30 Prioridad:
16.01.2006 JP 2006006981

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
UBE INDUSTRIES, LTD.
1978-96, OAZA KOGUSHI
UBE-SHI, YAMAGUCHI 755-8633, JP

72 Inventor/es:
HAGIHARA, Masahiko;
TANAKA, Masayuki;
KATSUBE, Tetsushi;
OKUDO, Makoto;
IWASE, Noriaki;
SHIGETOMI, Manabu;
KANDA, Tomoko y
NAKANISHI, Takayuki

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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 2 383 969 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto de pirrolopiridazinona como inhibidor de PDE4

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirrolopiridazinona, y a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, útil como una medicina y a una composición farmacéutica que contiene a estos. El compuesto de pirrolopiridazinona de acuerdo con la presente invención tiene una fuerte acción inhibidora de la fosfodiesterasa 4 (en lo sucesivo, en el presente documento, abreviada como PDE4), y controla la función de células con restricción produciendo en las células aumento en la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). La PDE4 se localiza en células que participan en una reacción inflamatoria y adicionalmente existen en células de la musculatura lisa bronquial, de manera que producen limitación de funciones de células inflamatorias y relajación de la musculatura lisa bronquial, por lo que es útil, por ejemplo, como un agente antiinflamatorio o un inhibidor de la contracción del tracto respiratorio.

Antecedentes de la técnica

15 Se conocen compuestos de pirrolopiridazinona similares al compuesto de la presente invención (véase la bibliografía 1 de Patente y la bibliografía 1 a 3 que no es de patente), pero no se sabía que estos compuestos tenían una actividad inhibidora de PDE4.

20 Como inhibidores de PDE4, ya se conocían compuestos tales como derivados de xantina, análogos de Rolipram o derivados de nitroquazona, etc., pero estos inhibidores no podían usarse clínicamente porque como efectos secundarios producían vómitos o náuseas intensos (véase la bibliografía 4 que no es de patente). En los últimos años, se han descrito inhibidores de PDE4 mejorados, en cuanto a efectos secundarios, tales como vómitos y náuseas, que son útiles para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en lo sucesivo en el presente documento denominada también EPOC) y coriza alérgica (véase la bibliografía 5 a 7 que no es de patente).

Sin embargo, no puede decirse que tengan un efecto clínicamente suficiente incluso en compuestos en los que los vómitos o las náuseas, como efectos secundarios, estén mejorados con un cierto grado.

25 Bibliografía 1 de patente: documento WO 01/96336

Bibliografía 1 no de patente: Chem. Pharm. Bull., 50, 754 (2002)

Bibliografía 2 no de patente: Heterocycles, 43, 1863 (1996)

Bibliografía 3 no de patente: Heterocycles, 60, 2471 (2003)

Bibliografía 4 no de patente: Exp. Opin. Ther. Patents, 7, 989 (1997)

30 Bibliografía 5 no de patente: Lancet, 358, 265 (2001)

Bibliografía 6 no de patente: J. Allergy Clin. Immunol., 108, 530 (2001)

Bibliografía 7 no de patente: Eur. Respir. J., 10, 1008 (1997)

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

35 Los autores de la presente invención han estudiado en profundidad acerca de la síntesis y efectos farmacológicos de compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE4 y menores efectos secundarios, y como resultado, han descubierto que un nuevo compuesto de pirrolopiridazinona es un compuesto que tiene una fuerte actividad inhibidora de PDE4, una excelente capacidad de absorción oral y una continuidad de acción, y que produce, como efectos secundarios, menos vómitos o náuseas, consumando de esta manera la presente invención. Por consiguiente, la

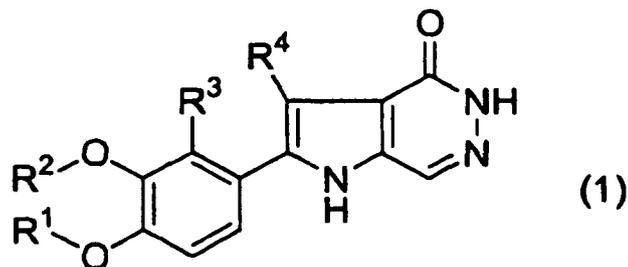
40 presente invención proporciona un nuevo compuesto de pirrolopiridazinona, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene una fuerte actividad inhibidora de PDE4, una excelente capacidad de absorción oral y una continuidad de acción y que produce, como efectos secundarios, menos vómitos o náuseas, y una composición farmacológica que contiene a estos.

Medios para resolver los problemas

45 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirrolopiridazinona, y a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene una fuerte actividad inhibidora de PDE4, una excelente capacidad de absorción oral y una continuidad de acción y que produce, como efectos secundarios, menos vómitos o náuseas.

El "compuesto de pirrolopiridazinona" de la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (1).

Un compuesto de pirrolopiridazinona representado por



5 en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₂ o un grupo halógeno alquilo C₁-C₂, R² representa un grupo cicloalquilo C₃-C₅, un grupo (cicloalquilo C₃-C₅)-alquilo C₁-C₂ o un grupo alquilo C₁-C₃, R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metileno o un grupo cis-vinileno, cada uno de los cuales es un grupo para constituir un anillo heterocíclico que contiene oxígeno sustituido, junto con el grupo -O-R²,

10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo hidroxialqueno C₃-C₆, un grupo hidroxialquino C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), "un grupo alquilo C₁-C₃, que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxil", un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), o "un grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxil",

20 El Grupo de Sustituyentes (a) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C₁-C₅, un grupo halo-alcoxi C₁-C₄, un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alcoxi C₁-C₂, un grupo alcocarbonil C₁-C₄, un grupo alcanoil C₂-C₄, un grupo alcanoiloxi C₂-C₄ o un grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄, el Grupo de Sustituyentes (b) representa un grupo hidroxil o un átomo de halógeno, el Grupo de Sustituyentes (c) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C₁-C₅, un grupo alcocarbonil C₁-C₄, un grupo alcanoiloxi C₂-C₄, un grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄ o un grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxil y un grupo carboxil),

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

30 En el compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente, un "grupo alquilo C₁-C₂", y una "porción de grupo alquilo C₁-C₂" del grupo halo-alquilo C₁-C₂ representado por R¹, una "porción de grupo alquilo C₁-C₂" del grupo (cicloalquil C₃-C₄)-alquilo C₁-C₂ representado por R², y una "porción de grupo alquilo C₁-C₂" en el "grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, estando cada uno sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y puede estar sustituido con un grupo hidroxil" representado por R⁴, significa cada uno que el "grupo alquilo C₁-C₂" que tiene el mismo significado, y como dicho grupo puede mencionarse un "grupo alquilo C₁-C₂", por ejemplo, un grupo metilo o etilo, preferentemente un grupo metilo.

35 La "porción de halógeno" del grupo halo-alquilo C₁-C₂ representado por R¹ se refiere a un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor o cloro, etc., preferentemente un átomo de flúor.

40 Como el "grupo halo-alquilo C₁-C₂" representado por R¹, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo o 2,2,2-tricloroetilo, etc., preferentemente un grupo fluorometilo, difluorometilo, clorometilo o diclorometilo, más preferentemente un grupo difluorometilo.

45 Como R¹, pueden mencionarse preferentemente un grupo metilo o difluorometilo, más preferentemente un grupo difluorometilo.

Como el "grupo cicloalquilo C₃-C₅" representado por R², pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, preferentemente un grupo ciclopropilo o ciclobutilo.

Como el "grupo (cicloalquil C₃-C₅)-alquilo C₁-C₂" representado por R², pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo

ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopentiletilo o 2-ciclopentiletilo, preferentemente un grupo ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo.

Como el "grupo alquilo C₁-C₃" representado por R², pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, preferentemente un grupo etilo o isopropilo.

- 5 Como R², pueden mencionarse preferentemente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, etilo o isopropilo, más preferentemente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o isopropilo, particular y preferentemente un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

10 R³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metileno o un grupo cis-vinileno par a constituir un anillo heterocíclico que contiene oxígeno sustituido junto con el grupo -O-R². El anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² es un anillo hetero que contiene oxígeno sustituido constituido por un anillo tetrahidrofurano o un anillo 3,6-dihidro-2H-pirano, y como un sustituyente o sustituyentes en el anillo, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, ciclopropilo, ciclobutilo o metilo, etc.

15 Una posición sustituida en el anillo está en el átomo de carbono que se enlaza directamente a un átomo de oxígeno del grupo -O-R³. Un número de sustituyente o sustituyentes en el anillo es 1 ó 2, y cuando los sustituyentes son de un número plural, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

20 Como el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R², pueden mencionarse preferentemente un anillo 2,2-(1,2-etileno)-tetrahidrofurano, anillo 2,2-(1,3-propileno)-tetrahidrofurano, anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, anillo 2-ciclopropil-tetrahidrofurano, anillo 2-ciclobutil-tetrahidrofurano, anillo 2,2-dimetil-tetrahidrofurano, anillo 6,6-(1,2-etileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6-ciclobutil-3,6-dihidro-2H-pirano o anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano, más preferentemente un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano.

25 Como el "átomo de halógeno" que un sustituyente o sustituyentes de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de cloro, bromo o yodo, más preferentemente un átomo de cloro o bromo. Los átomos de halógeno que son un sustituyente o sustituyentes en el Grupo de Sustituyentes (a), el Grupo de Sustituyentes (b) y el Grupo de Sustituyentes (c) representado por R⁴, y el átomo de halógeno en "un grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo)" del Grupo de Sustituyentes (c), se refiere cada uno a
30 "un átomo de halógeno" que tiene los mismos significados, y como dicho átomo de halógeno puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferentemente un átomo de flúor o cloro.

35 Como el "grupo alquilo C₁-C₈" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-2-etilbutilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 1,4-dimetilhexilo, 1,5-dimetilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 1,1-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 1-metil-3-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-propilpentilo o 2,2,3,3-tetrametilbutilo, etc., preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-propilpentilo o 2,2,3,3-tetrametilbutilo, más preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 4-etilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 2-propilpentilo o
55 2,2,3,3-tetrametilbutilo, particular y preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo y 3,3-dimetilbutilo.

Los "grupo alcoxi C₁-C₅" en el Grupo de Sustituyentes (a) y el Grupo de Sustituyentes (c) se refiere cada uno a un "grupo alcoxi C₁-C₅" que tiene los mismos significados, y como dicho "grupo alcoxi C₁-C₅" puede mencionarse un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi,

sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi y 2-metilbutoxi.

5 Como el "grupo halo-alcoxi C₁-C₄" en el Grupo de Sustituyentes (a), pueden mencionarse un grupo halo-alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, tal como un grupo difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, diyodometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, 2,2-dicloroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, perfluoropropoxi, 2-fluoro-1-metiletoxi, 2,2-difluoro-1-metiletoxi, 2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, 4-fluorobutoxi y perfluorobutoxi, etc.

Como el "grupo cicloalcoxi C₃-C₆" en el Grupo de Sustituyentes (a), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi.

10 Como el "grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alcoxi C₁-C₂" en el Grupo de Sustituyentes (a), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetoxi, 1-ciclopropiletoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, 1-ciclobutiletoxi, 2-ciclobutiletoxi, ciclopentilmetoxi, 1-ciclopentiletoxi, 2-ciclopentiletoxi, ciclohexilmetoxi, 1-ciclohexiletoxi o 2-ciclohexiletoxi.

15 Los "grupos alcoxycarbonilo C₁-C₄" en el Grupo de Sustituyentes (a) y el Grupo de Sustituyentes (c) se refiere cada uno a un "grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄" que tiene los mismos significados, y como dicho "grupo alcoxycarbonilo C₂-C₄" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄ lineal o ramificado, tal como un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

Como el "grupo alcanilo C₂-C₄" en el Grupo de Sustituyentes (a), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alcanilo C₂-C₄ lineal o ramificado, tal como un grupo acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

20 Los "grupo alcaniloxi C₂-C₄" en el Grupo de Sustituyentes (a) y el Grupo de Sustituyentes (c) se refiere cada uno a un "grupo alcaniloxi C₂-C₄" que tiene los mismos significados, y como dicho "grupo alcaniloxi C₂-C₄" pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alcaniloxi C₂-C₄ lineal o ramificado, tal como un grupo acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi e isobutiriloxi.

25 Los grupo amino sustituidos con alquilo C₁-C₄ en el Grupo de Sustituyentes (a) y el Grupo de Sustituyentes (c) son un grupo amino que está sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo (cuando 2 sustituyentes están sustituidos, los grupos alquilo respectivos pueden ser iguales o diferentes entre sí), y pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, isopropilmetilamino o isobutilmetilamino, etc., preferentemente un grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, isopropilmetilamino o isobutilmetilamino, más preferentemente un grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino o diisopropilamino.

35 Como el Grupo de Sustituyentes (a), estos son preferentemente un átomo de flúor, átomo de cloro, hidroxilo, ciano, carboxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, 1-etilpropoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopropilmetoxi, 1-ciclopropiletoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, isopropilmetilamino o isobutilmetilamino, más preferentemente un átomo de flúor, átomo de cloro, hidroxilo, ciano, carboxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, 1-etilpropoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisopropilamino o diisobutilamino, particular y preferentemente un átomo de flúor, átomo de cloro, hidroxilo, carboxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, 1-etilpropoxi, 2-fluoroetoxi, ciclobutoxi, ciclopropilmetoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo o butoxycarbonilo.

50 Un número de estos sustituyentes de este sustituyente o sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a) es, por ejemplo, de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3, y cuando son un número plural, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

55 Como el "grupo alquilo C₁-C₆" del grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a) de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo, etc., preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo o 2-etilbutilo, más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo o 2-etilbutilo, particular y preferentemente un

grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, isopentilo o 2-etilbutilo.

- Como el grupo "alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a)" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 1-hidroxi-pentilo, 5-hidroxi-pentilo, 1-hidroxi-hexilo, 6-hidroxi-hexilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 1-hidroxi-4-metilpentilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-butilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 1-ciano-propilo, 2-ciano-propilo, 3-ciano-propilo, 1-ciano-butilo, 2-ciano-butilo, 3-ciano-butilo, 4-ciano-butilo, 1-ciano-pentilo, 5-ciano-pentilo, 1-ciano-hexilo, 6-ciano-hexilo, 1-ciano-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 1-ciano-3-metilbutilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 1-ciano-4-metilpentilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxi-propilo, 2-carboxi-propilo, 3-carboxi-propilo, 1-carboxi-butilo, 2-carboxi-butilo, 3-carboxi-butilo, 4-carboxi-butilo, 1-carboxi-pentilo, 5-carboxi-pentilo, 1-carboxi-hexilo, 6-carboxi-hexilo, 1-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 1-carboxi-4-metilpentilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo,
- metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-propilo, 2-metoxi-propilo, 3-metoxi-propilo, 1-metoxi-butilo, 2-metoxi-butilo, 3-metoxi-butilo, 4-metoxi-butilo, 1-metoxi-pentilo, 5-metoxi-pentilo, 1-metoxi-hexilo, 6-metoxi-hexilo, 1-metoxi-2-metilpropilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 1-metoxi-3-metilbutilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 1-metoxi-4-metilpentilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxi-butilo, etoximetilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, 1-etoxi-propilo, 2-etoxi-propilo, 3-etoxi-propilo, 1-etoxi-butilo, 2-etoxi-butilo, 3-etoxi-butilo, 4-etoxi-butilo, 1-etoxi-pentilo, 5-etoxi-pentilo, 1-etoxi-hexilo, 6-etoxi-hexilo, 1-etoxi-2-metilpropilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 1-etoxi-3-metilbutilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 1-etoxi-4-metilpentilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 1-propoxietilo, 2-propoxietilo, 1-propoxi-propilo, 2-propoxi-propilo, 3-propoxi-propilo, 1-propoxi-butilo, 2-propoxi-butilo, 3-propoxi-butilo, 4-propoxi-butilo, 1-propoxi-pentilo, 5-propoxi-pentilo, 1-propoxi-hexilo, 6-propoxi-hexilo, 2-metil-1-propoxi-propilo, 2-metil-2-propoxi-propilo, 3-metil-1-propoxi-butilo, 3-metil-3-propoxi-butilo, 4-metil-1-propoxi-pentilo, 4-metil-4-propoxi-pentilo,
- 2-etil-2-propoxi-butilo, butoximetilo, 1-butoxietilo, 2-butoxietilo, 1-butoxi-propilo, 2-butoxi-propilo, 3-butoxi-propilo, 1-butoxi-butilo, 2-butoxi-butilo, 3-butoxi-butilo, 4-butoxi-butilo, 1-butoxi-pentilo, 5-butoxi-pentilo, 1-butoxi-hexilo, 6-butoxi-hexilo, 1-butoxi-2-metilpropilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 1-butoxi-3-metilbutilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 1-butoxi-4-metilpentilo, 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo, isopropoximetilo, 1-isopropoxietilo, 2-isopropoxietilo, 1-isopropoxi-propilo, 2-isopropoxi-propilo, 3-isopropoxi-propilo, 1-isopropoxi-butilo, 2-isopropoxi-butilo, 3-isopropoxi-butilo, 4-isopropoxi-butilo, 1-isopropoxi-pentilo, 5-isopropoxi-pentilo, 1-isopropoxi-hexilo, 6-isopropoxi-hexilo, 1-isopropoxi-2-metilpropilo, 2-isopropoxi-2-metilpropilo, 1-isopropoxi-3-metilbutilo, 3-isopropoxi-3-metilbutilo, 1-isopropoxi-4-metilpentilo, 4-isopropoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxi-butilo, isobutoximetilo, 1-isobutoxietilo, 2-isobutoxietilo, sec-butoximetilo, 1-(sec-butoxi)etilo, 2-(sec-butoxi)etilo, terc-butoximetilo, 1-(terc-butoxi)etilo, 2-(terc-butoxi)etilo, 1-etilpropoximetilo, 1-(1-etilpropoxi)etilo, 2-(1-etilpropoxi) etilo.
- 2-fluoroetoximetilo, 1-(2-fluoroetoxi)etilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, 1-(2-fluoroetoxi)propilo, 2-(2-fluoroetoxi)propilo, 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 1-(2-fluoroetoxi)butilo, 2-(2-fluoroetoxi)butilo, 3-(2-fluoroetoxi)butilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 1-(2-fluoroetoxi)pentilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 1-(2-fluoroetoxi)hexilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo, 1-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 1-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 1-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo,
- 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2-difluoroetoxi)metilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)etilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)etilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)propilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)propilo, 3-(2,2-difluoroetoxi)propilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)butilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)butilo, 3-(2,2-difluoroetoxi)butilo, 4-(2,2-difluoroetoxi)butilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)pentilo, 5-(2,2-difluoroetoxi)pentilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)hexilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)hexilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilpropilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilpropilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbutilo, 3-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbutilo,
- 1-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpentilo, 4-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2,2-difluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)hexilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)hexilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpropilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpropilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-metilbutilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-metilbutilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-metilpentilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, ciclopropoximetilo, 1-ciclopropoxietilo, 2-ciclopropoxietilo, 1-ciclopropoxi-propilo, 2-ciclopropoxi-propilo, 3-ciclopropoxi-propilo, 1-ciclopropoxi-butilo, 2-ciclopropoxi-butilo, 3-ciclopropoxi-butilo, 4-ciclopropoxi-butilo, 1-ciclopropoxi-pentilo, 5-ciclopropoxi-pentilo, 1-ciclopropoxi-hexilo, 6-ciclopropoxi-hexilo,
- 1-ciclopropoxi-2-metilpropilo, 2-ciclopropoxi-2-metilpropilo, 1-ciclopropoxi-3-metilbutilo, 3-ciclopropoxi-3-metilbutilo, 1-ciclopropoxi-4-metilpentilo, 4-ciclopropoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropoxi-2-etilbutilo, ciclobutoximetilo, 1-ciclobutoxietilo, 2-ciclobutoxietilo, 1-ciclobutoxi-propilo, 2-ciclobutoxi-propilo, 3-ciclobutoxi-propilo, 1-ciclobutoxi-butilo, 2-ciclobutoxi-butilo, 3-ciclobutoxi-butilo, 4-ciclobutoxi-butilo, 1-ciclobutoxi-pentilo, 5-ciclobutoxi-pentilo, 1-ciclobutoxi-hexilo, 6-ciclobutoxi-hexilo, 1-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 1-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 1-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-ciclopropilmetoxietilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 1-ciclopropilmetoxi-propilo, 2-ciclopropilmetoxi-propilo, 3-ciclopropilmetoxi-propilo, 1-ciclopropilmetoxi-butilo, 2-ciclopropilmetoxi-butilo, 3-ciclopropilmetoxi-butilo, 4-ciclopropilmetoxi-butilo, 1-ciclopropilmetoxi-pentilo, 5-ciclopropilmetoxi-pentilo,

- 1-ciclopropilmetoxihexilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 1-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo,
 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 1-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo,
 1-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo,
 5 ciclobutilmetoximetilo, 1-ciclobutilmetoxietilo, 2-ciclobutilmetoxietilo, 1-ciclobutilmetoxipropilo,
 2-ciclobutilmetoxipropilo, 3-ciclobutilmetoxipropilo, 1-ciclobutilmetoxibutilo, 2-ciclobutilmetoxibutilo,
 3-ciclobutilmetoxibutilo, 4-ciclobutilmetoxibutilo, 1-ciclobutilmetoxipentilo, 5-ciclobutilmetoxipentilo,
 1-ciclobutilmetoxihexilo, 6-ciclobutilmetoxihexilo, 1-ciclobutilmetoxi-2-metilpropilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-metilpropilo,
 1-ciclobutilmetoxi-3-metilbutilo, 3-ciclobutilmetoxi-3-metilbutilo, 1-ciclobutilmetoxi-4-metilpentilo,
 4-ciclobutilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-etilbutilo,
- 10 (1-ciclopropiletoxi)metilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)etilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)propilo, 3-(1-ciclopropiletoxi)-propilo,
 4-(1-ciclopropiletoxi)butilo, 5-(1-ciclopropiletoxi)pentilo, 6-(1-ciclopropiletoxi)hexilo,
 2-(1-ciclopropiletoxi)-2-metilpropilo, 3-(1-ciclopropiletoxi)-3-metilbutilo, 4-(1-ciclopropiletoxi)-4-metilpentilo,
 2-(1-ciclopropiletoxi)-2-etilbutilo, (2-ciclopropiletoxi)-metilo, 2-(2-ciclopropiletoxi)etilo, 2-(2-ciclopropiletoxi)propilo,
 3-(2-ciclopropiletoxi)propilo, 4-(2-ciclopropiletoxi)butilo, 5-(2-ciclopropiletoxi)pentilo, 6-(2-ciclopropiletoxi)hexilo,
- 15 2-(2-ciclopropiletoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-ciclopropiletoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-ciclopropiletoxi)-4-metilpentilo,
 2-(2-ciclopropiletoxi)-2-etilbutilo,
- 20 metoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 1-metoxicarbonilpropilo, 2-metoxicarbonilpropilo,
 3-metoxicarbonilpropilo, 1-metoxicarbonilbutilo, 2-metoxicarbonilbutilo, 3-metoxicarbonilbutilo, 4-metoxicarbonilbutilo,
 1-metoxicarbonilpentilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 1-metoxicarbonilhexilo, 6-metoxicarbonilhexilo,
 1-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 1-metoxicarbonil-3-metilbutilo,
 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 1-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo,
 2-etil-2-metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 1-etoxicarbonilpropilo,
 2-etoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 1-etoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonilbutilo, 3-etoxicarbonilbutilo,
 4-etoxicarbonilbutilo, 1-etoxicarbonilpentilo, 5-etoxicarbonilpentilo, 1-etoxicarbonilhexilo, 6-etoxicarbonilhexilo,
- 25 1-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 1-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo,
 1-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo,
 1-propoxicarboniletilo, 2-propoxicarboniletilo, 1-propoxicarbonilpropilo, 2-propoxicarbonilpropilo,
 3-propoxicarbonilpropilo, 1-propoxicarbonilbutilo, 2-propoxicarbonilbutilo, 3-propoxicarbonilbutilo,
 4-propoxicarbonilbutilo, 1-propoxicarbonilpentilo, 5-propoxicarbonilpentilo, 1-propoxicarbonilhexilo,
- 30 6-propoxicarbonilhexilo, 2-metil-1-propoxicarbonilpropilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo,
 3-metil-1-propoxicarbonilbutilo, 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-1-propoxicarbonilpentilo,
 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo,
- 35 butoxicarbonilmetilo, 1-butoxicarboniletilo, 2-butoxicarboniletilo, 1-butoxicarbonilpropilo, 2-butoxicarbonilpropilo,
 3-butoxicarbonilpropilo, 1-butoxicarbonilbutilo, 2-butoxicarbonilbutilo, 3-butoxicarbonilbutilo, 4-butoxicarbonilbutilo,
 1-butoxicarbonilpentilo, 5-butoxicarbonilpentilo, 1-butoxicarbonilhexilo, 6-butoxicarbonilhexilo,
 1-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 1-butoxicarbonil-3-metilbutilo,
 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 1-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo,
 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo, 1-isopropoxicarboniletilo, 2-isopropoxicarboniletilo,
 1-isopropoxicarbonilpropilo, 2-isopropoxicarbonilpropilo, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 1-isopropoxicarbonilbutilo,
- 40 2-isopropoxicarbonilbutilo, 3-isopropoxicarbonilbutilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 1-isopropoxicarbonilpentilo,
 5-isopropoxicarbonilpentilo, 1-isopropoxicarbonilhexilo, 6-isopropoxicarbonilhexilo,
 1-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 1-iso-propoxicarbonil-3-metilbutilo,
 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 1-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo,
 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo,
- 45 isobutoxicarbonilmetilo, 1-isobutoxicarboniletilo, 2-isobutoxicarboniletilo, 1-isobutoxicarbonilpropilo,
 2-isobutoxicarbonilpropilo, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 1-isobutoxicarbonilbutilo, 2-isobutoxicarbonilbutilo,
 3-isobutoxicarbonilbutilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, 1-isobutoxicarbonilpentilo, 5-isobutoxicarbonilpentilo,
 1-isobutoxicarbonilhexilo, 6-isobutoxicarbonilhexilo, 1-isobutoxicarbonil-2-metilpropilo,
 2-isobutoxicarbonil-2-metilpropilo, 1-isobutoxicarbonil-3-metilbutilo, 3-isobutoxicarbonil-3-metilbutilo,
- 50 1-isobutoxicarbonil-4-metilpentilo, 4-isobutoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo,
 1-acetiloxietilo, 2-acetiloxietilo, 1-acetiloxipropilo, 2-acetiloxipropilo, 3-acetiloxipropilo, 1-acetiloxibutilo,
 2-acetiloxibutilo, 3-acetiloxibutilo, 4-acetiloxibutilo, 1-acetiloxipentilo, 5-acetiloxipentilo, 1-acetiloxihexilo,
 6-acetiloxihexilo, 1-acetiloxi-2-metilpropilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 1-acetiloxi-3-metilbutilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo,
 1-acetiloxi-4-metilpentilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo,
- 55 propioniloximetilo, 1-propioniloxietilo, 2-propioniloxietilo, 1-propioniloxipropilo, 2-propioniloxipropilo,
 3-propioniloxipropilo, 1-propioniloxibutilo, 2-propioniloxibutilo, 3-propioniloxibutilo, 4-propioniloxibutilo,
 1-propioniloxipentilo, 5-propioniloxipentilo, 1-propioniloxihexilo, 6-propioniloxihexilo, 2-metil-1-propioniloxipropilo,
 2-metil-2-propioniloxipropilo, 3-metil-1-propioniloxibutilo, 3-metil-3-propioniloxibutilo, 4-metil-1-propioniloxipentilo,
 4-metil-4-propioniloxipentilo, 2-etil-2-propioniloxibutilo, butiriloximetilo, 1-butililoxietilo, 2-butililoxietilo,
- 60 1-butililoxipropilo, 2-butililoxipropilo, 3-butililoxipropilo, 1-butililoxibutilo, 2-butililoxibutilo, 3-butililoxibutilo,
 4-butililoxibutilo, 1-butililoxipentilo, 5-butililoxipentilo, 1-butililoxihexilo, 6-butililoxihexilo, 1-butililoxi-2-metilpropilo,
 2-butililoxi-2-metilpropilo, 1-butililoxi-3-metilbutilo, 3-butililoxi-3-metilbutilo, 1-butililoxi-4-metilpentilo,

- 4-butiriloxi-4-metilpentilo, 2-butiriloxi-2-etilbutilo, acetilmetilo, 1-acetiletilo, 2-acetiletilo, 1-acetilpropilo, 2-acetilpropilo, 3-acetilpropilo, 1-acetilbutilo, 2-acetilbutilo, 3-acetilbutilo, 4-acetilbutilo, 1-acetilpentilo, 5-acetilpentilo, 1-acetilhexilo, 6-acetilhexilo, 1-acetil-2-metilpropilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 1-acetil-3-metilbutilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 1-acetil-4-metilpentilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo,
- 5 propionilmetilo, 1-propioniletilo, 2-propioniletilo, 1-propionilpropilo, 2-propionilpropilo, 3-propionilpropilo, 1-propionilbutilo, 2-propionilbutilo, 3-propionilbutilo, 4-propionilbutilo, 1-propionilpentilo, 5-propionilpentilo, 1-propionil-hexilo, 6-propionilhexilo, 2-metil-1-propionilpropilo, 2-metil-2-propionilpropilo, 3-metil-1-propionilbutilo, 3-metil-3-propionilbutilo, 4-metil-1-propionilpentilo, 4-metil-4-propionilpentilo, 2-etil-2-propionilbutilo, butirilmetilo, 1-butiriletilo, 2-butiriletilo, 1-butirilpropilo, 2-butirilpropilo, 3-butirilpropilo, 1-butirilbutilo, 2-butirilbutilo, 3-butirilbutilo,
- 10 4-butirilbutilo, 1-butirilpentilo, 5-butirilpentilo, 1-butirilhexilo, 6-butirilhexilo, 1-butiril-2-metilpropilo, 2-butiril-2-metilpropilo, 1-butiril-3-metilbutilo, 3-butiril-3-metilbutilo, 1-butiril-4-metilpentilo, 4-butiril-4-metilpentilo, 2-butiril-2-etilbutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, 6-dimetilaminohexilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, 5-dietilaminopentilo, 6-dietilaminohexilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 3-dipropilaminopropilo, 4-dipropilaminobutilo, 5-dipropilaminopentilo, 6-dipropilaminohexilo, dibutilaminometilo, 2-dibutilaminoetilo, 3-dibutilaminopropilo, 4-dibutilaminobutilo, 5-dibutilaminopentilo, 6-dibutilaminohexilo, diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, 3-diisopropilaminopropilo, 4-diisopropilaminobutilo, 5-diisopropilaminopentilo o 6-diisopropilaminohexilo, etc.,
- 20 preferentemente un grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-3-metil-butilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 1-hidroxi-4-metilpentilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxibutilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo,
- 25 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxi-hexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 5-propoxipentilo, 6-propoxihexilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo, butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxipropilo, 4-butoxibutilo, 5-butoxipentilo, 6-butoxihexilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo,
- 30 isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, 5-isopropoxipentilo, 6-isopropoxyhexilo, 2-isopropoxi-2-metilpropilo, 3-isopropoxi-3-metilbutilo, 4-isopropoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxibutilo, isobutoximetilo, 2-isobutoxietilo, sec-butoximetilo, 2-(sec-butoxi)etilo, terc-butoximetilo, 2-(terc-butoxi)etilo, 1-etilpropoximetilo, 2-(1-etilpropoxi)etilo,
- 35 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, 2-(2-fluoroetoxi)propilo, 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)-hexilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)-metilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)hexilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, ciclopropoximetilo, 2-ciclopropoxietilo, 2-ciclopropoxipropilo, 3-ciclopropoxipropilo, 4-ciclopropoxibutilo, 5-ciclopropoxipentilo, 6-ciclopropoxihexilo, 2-ciclopropoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropoxi-2-etilbutilo, ciclopropoximetilo, 2-ciclopropoxietilo, 2-ciclopropoxipropilo, 3-ciclopropoxipropilo, 4-ciclopropoxibutilo, 5-ciclopropoxipentilo, 6-ciclopropoxihexilo, 2-ciclopropoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 2-ciclopropilmetoxipropilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 2-ciclopropilmetoxipropilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 6-metoxicarbonilhhexilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-metoxicarbonil-2-etilbutilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-etoxicarbonilpentilo, 6-etoxicarbonilhhexilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo, 2-propoxicarboniletilo, 3-propoxicarbonilpropilo, 4-propoxicarbonilbutilo, 5-propoxicarbonilpentilo, 6-propoxicarbonilhhexilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo, 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo, butoxicarbonilmetilo, 2-butoxicarboniletilo, 3-butoxicarbonilpropilo, 4-butoxicarbonilbutilo, 5-butoxicarbonilpentilo, 6-butoxicarbonilhhexilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo,
- 60

2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo, 2-isopropoxicarboniletilo, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 5-isopropoxicarbonilpentilo, 6-isopropoxicarbonilhexilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo, isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletilo, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, 5-isobutoxicarbonilpentilo, 6-isobutoxicarbonilhexilo, 2-isobutoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isobutoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isobutoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isobutoxicarbonilbutilo,

acetiloximetilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo, 6-propioniloxihexilo, 2-metil-2-propioniloxipropilo, 3-metil-3-propioniloxibutilo, 4-metil-4-propioniloxipentilo, 2-etil-2-propioniloxibutilo, butiriloximetilo, 2-butililoxietilo, 3-butililoxipropilo, 4-butililoxibutilo, 5-butililoxipentilo, 6-butililoxihexilo, 2-butililoxi-2-metilpropilo, 3-butililoxi-3-metilbutilo, 4-butililoxi-4-metilpentilo, 2-butililoxi-2-etilbutilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo, 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo, propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo, 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo, 6-propionilhexilo, 3-metil-3-propionilbutilo, 4-metil-4-propionilpentilo, 2-etil-2-propionilbutilo, butirilmetilo, 2-butililetilo, 3-butililpropilo, 4-butililbutilo, 5-butililpentilo, 6-butililhexilo, 2-butilil-2-metilpropilo, 3-butilil-3-metilbutilo, 4-butilil-4-metilpentilo, 2-butilil-2-etilbutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 3-dipropilaminopropilo, 4-dipropilaminobutilo, dibutilaminometilo, 2-dibutilaminoetilo, 3-dibutilaminopropilo, 4-dibutilaminobutilo, diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, 3-diisopropilaminopropilo o 4-diisopropilaminobutilo,

más preferentemente, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo, butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxipropilo, 4-butoxibutilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo, isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, iso-butoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 4-(2-fluoroetoxi)-butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropoximetilo, ciclobutoximetilo, 2-ciclobutoxietilo, 3-ciclobutoxipropilo, 4-ciclobutoxibutilo, 5-ciclobutoxipentilo, 6-ciclobutoxihexilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclobutilmetoximetilo,

metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxi-carbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo, 2-propoxicarboniletilo, 3-propoxicarbonilpropilo, 4-propoxicarbonilbutilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo, 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo, butoxicarbonilmetilo, 2-butoxicarboniletilo, 3-butoxicarbonilpropilo, 4-butoxicarbonilbutilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo, 2-isopropoxicarboniletilo, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metil-pentilo, 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo, isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletilo, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo, 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo, propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo, 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 2-dibutilaminoetilo, 3-dibutilaminopropilo, diisopropilaminometilo o 2-diisopropilaminoetilo,

particular y preferentemente, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, metoximetilo,

2-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo o dimetilamino.

5 El "grupo cicloalquilo C₃-C₆" del grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b) y el "grupo cicloalquilo C₃-C₆" del grupo C₁-C₃ alquilo C₁-C₃ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y puede estar sustituido con un grupo hidroxilo de R⁴ se refiere cada uno a un "grupo cicloalquilo C₃-C₆" que tiene el mismo significado, y como dicho "grupo cicloalquilo C₃-C₅" puede mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Como el Grupo de Sustituyentes (b), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferentemente un grupo hidroxilo, un átomo de flúor o cloro.

Un número de sustituyentes del grupo cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con este sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b) es, por ejemplo, de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, y los sustituyentes en el caso de un número plural pueden ser iguales o diferentes entre sí.

15 Como el grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopentilo, 3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentilo, ciclohexilo, 3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexilo o 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexilo, etc., preferentemente un grupo ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo o 1-hidroxiciclobutilo.

20 Como la "porción de grupo alquilo C₁-C₃" del "grupo alquilo C₁-C₃ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y puede estar sustituido con un grupo hidroxilo" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo e isopropilo, preferentemente un grupo metilo, etilo o propilo.

25 Como el "grupo alquilo C₁-C₃ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y puede estar sustituido con un grupo hidroxilo" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopentilmetilo, (3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)metilo, ciclohexilmetilo, (3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metilo, (4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopentilhidroximetilo, (3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)hidroximetilo, ciclohexilhidroximetilo, (3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)hidroximetilo, (4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)hidroximetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)etilo, 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)etilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)etilo, 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)etilo, 1-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)etilo, 2-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)etilo,

1-ciclopropilpropilo, 3-ciclopropilpropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 1-ciclobutilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 1-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 1-ciclopentilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)propilo, 3-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)propilo, 1-ciclohexilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)propilo, 3-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)propilo, 1-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)propilo, 3-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)propilo, 1-ciclopropil-1-hidroxietilo, 2-ciclopropil-2-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-hidroxil-2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 1-ciclobutil-1-hidroxietilo, 2-ciclobutil-2-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-hidroxil-2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 1-ciclopentil-1-hidroxietilo, 2-ciclopentil-2-hidroxietilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)-1-hidroxietilo, 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)-2-hidroxietilo, 1-ciclohexil-1-hidroxietilo, 2-ciclohexil-2-hidroxietilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-1-hidroxietilo, 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2-hidroxietilo, 1-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-1-hidroxietilo, 2-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2-hidroxietilo,

1-ciclopropil-1-hidroxipropilo, 3-ciclopropil-3-hidroxipropilo, 1-hidroxil-1-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-hidroxil-3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 1-ciclobutil-1-hidroxipropilo, 3-ciclobutil-3-hidroxipropilo, 1-hidroxil-1-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 3-hidroxil-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 1-ciclopentil-1-hidroxipropilo, 3-ciclopentil-3-hidroxipropilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)-1-hidroxipropilo, 3-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclopentil)-3-hidroxipropilo, 1-ciclohexil-1-hidroxipropilo, 3-ciclohexil-3-hidroxipropilo, 1-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-1-hidroxipropilo, 3-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-3-hidroxipropilo, 1-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-1-hidroxipropilo, 3-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-3-hidroxipropilo, 1-ciclopropil-1-metiletilo, 2-ciclopropil-1-metiletilo, 1-ciclobutil-1-metiletilo, 2-ciclobutil-1-metiletilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)-1-metiletilo o 2-ciclopropil-2-hidroxil-1-metiletil, etc.,

preferentemente un grupo ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutiletilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropilpropilo,

3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropil-3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-ciclobutil-3-hidroxipropilo o 3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, más preferentemente un grupo ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, 5 ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutiletilo o 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo.

* Como el "grupo alqueno C₂-C₆" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o 10 ramificado, tal como un grupo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 15 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo y 2,3-dimetil-2-butenilo, etc., preferentemente, un grupo 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo o 2,3-dimetil-2-butenilo, más preferentemente, un grupo 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo o 2,3-dimetil-2-butenilo, particular y preferentemente un grupo 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo y 2,3-dimetil-2-butenilo.

Como el "grupo alquino C₁-C₆" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, 25 tal como un grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-hexinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo y 2,2-dimetil-3-butinilo, etc., preferentemente un grupo etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 30 4-pentinilo, 2-metil-3-butinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo o 2,2-dimetil-3-butinilo, más preferentemente un grupo etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo o 4-metil-2-pentinilo, particular y preferentemente un grupo etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo y 4-metil-2-pentinilo.

El "grupo hidroxi-alqueno C₃-C₆" de R⁴ se refiere a un grupo alqueno C₃-C₆ en el que un grupo hidroxi está sustituido 35 en un átomo de carbono que es un átomo de carbono distinto de los que constituyen el doble enlace, y pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo 3-hidroxi-1-propenilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 3-hidroxi-1-butenilo, 4-hidroxi-1-butenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 4-hidroxi-2-butenilo, 1-hidroxi-3-butenilo, 2-hidroxi-3-butenilo, 3-hidroxi-1-pentenilo, 1-hidroxi-2-pentenilo, 2-hidroxi-3-pentenilo, 3-hidroxi-4-pentenilo, 3-hidroxi-1-hexenilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 2-hidroxi-3-hexenilo, 3-hidroxi-4-hexenilo o 4-hidroxi-5-hexenilo, etc., preferentemente un grupo 40 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 2-hidroxi-3-butenilo, 1-hidroxi-2-pentenilo, 2-hidroxi-3-pentenilo, 3-hidroxi-4-pentenilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 2-hidroxi-3-hexenilo, 3-hidroxi-4-hexenilo o 4-hidroxi-5-hexenilo, más preferentemente un grupo 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 1-hidroxi-2-pentenilo o 1-hidroxi-2-hexenilo, particular y preferentemente un grupo 1-hidroxi-2-propenilo o 1-hidroxi-2-butenilo.

El "grupo hidroxi-alquino C₃-C₆" de R⁴ se refiere a un grupo alquino C₃-C₆, en el que un grupo hidroxi está sustituido 45 en un átomo de carbono que es un átomo de carbono distinto de los que constituyen un triple enlace, y pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo 3-hidroxi-1-propinilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 3-hidroxi-1-butinilo, 4-hidroxi-1-butinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 4-hidroxi-2-butinilo, 1-hidroxi-3-butinilo, 2-hidroxi-3-butinilo, 3-hidroxi-1-pentinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 2-hidroxi-3-pentinilo, 3-hidroxi-4-pentinilo, 3-hidroxi-1-hexinilo, 1-hidroxi-2-hexinilo, 2-hidroxi-3-hexinilo, 3-hidroxi-4-hexinilo o 4-hidroxi-5-hexinilo, etc., preferentemente un grupo 1-hidroxi-2-propinilo, 50 1-hidroxi-2-butinilo, 2-hidroxi-3-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 2-hidroxi-3-pentinilo, 3-hidroxi-4-pentinilo, 1-hidroxi-2-hexinilo, 2-hidroxi-3-hexinilo, 3-hidroxi-4-hexinilo o 4-hidroxi-5-hexinilo, más preferentemente un grupo 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo o 1-hidroxi-2-hexinilo, particular y preferentemente un grupo 1-hidroxi-2-propinilo o 1-hidroxi-2-butinilo.

El "grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático" del grupo de anillo aromático o grupo de anillo 55 heteroaromático, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c) de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, etc., preferentemente un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, más preferentemente un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo.

60 Un número de sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (un átomo de halógeno, un grupo hidroxi o un grupo carboxi) en el "grupo alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con

un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo)" del Grupo de Sustituyentes (c) es, por ejemplo, de 1 a 9, preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 3, y los sustituyentes en el caso de un número plural pueden ser iguales o diferentes entre sí.

5 Como la "porción de grupo alquilo C₁-C₄" en el grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo) del Grupo de Sustituyentes (c), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

10 Como el "grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo)" del Grupo de Sustituyentes (c), pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletilo, 1-hidroxio-1-metiletilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxio-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxipropilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxipropilo, 1-carboxibutilo, 2-carboxibutilo, 3-carboxibutilo, 4-carboxibutilo, 1-carboxio-2-metilpropilo o 2-carboxio-2-metilpropilo, etc., preferentemente un grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletilo, 1-hidroxio-1-metiletilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxio-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxibutilo, 3-carboxibutilo, 4-carboxibutilo o 2-carboxio-2-metilpropilo, más preferentemente un grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletilo, 1-hidroxio-1-metiletilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxio-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 3-carboxibutilo, 4-carboxibutilo o 2-carboxio-2-metilpropilo.

25 Un número de sustituyentes de cada uno del grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático que está sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c) es, por ejemplo, de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3, y los sustituyentes en un número plural pueden ser iguales o diferentes entre sí.

30 Como el "grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c)" de R⁴, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 2,4,6-trihidroxifenilo, 3,4,5-trihidroxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-butilfenilo, 4-butilfenilo, 3-isobutilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-(1-hidroxio-1-metiletil)fenilo, 4-(1-hidroxio-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-etil)fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxio-1-metiletil)fenilo, 4-(1-carboxio-1-metiletil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo,

40 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,6-dietoxifenilo, 2,4-dietoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 2-propoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2-butoxifenilo, 3-butoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2,6-dimetoxicarbonilfenilo, 2,4-dimetoxicarbonilfenilo, 3,4-dimetoxicarbonilfenilo, 2,4,6-trimetoxicarbonilfenilo, 3,4,5-trimetoxicarbonilfenilo, 2-etoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2,6-dietoxicarbonilfenilo, 2,4-dietoxicarbonilfenilo, 3,4-dietoxicarbonilfenilo, 2-propoxicarbonilfenilo, 3-propoxicarbonilfenilo, 4-propoxicarbonilfenilo, 2-butoxicarbonilfenilo, 3-butoxicarbonilfenilo, 4-butoxicarbonilfenilo, 2-isopropoxicarbonilfenilo, 3-isopropoxicarbonilfenilo, 4-isopropoxicarbonilfenilo, 3-acetoxifenilo, 4-acetoxifenilo, 3-propioniloxifenilo, 4-propioniloxifenilo, 3-butililoxifenilo; 4-butililoxifenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-dietilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-dipropilaminofenilo, 4-dipropilaminofenilo, 3-dibutilaminofenilo, 4-dibutilaminofenilo, 3-diisopropilaminofenilo, 4-diisopropilaminofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,

55 2-tienilo, 3-ciano-2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 3-carboxio-2-tienilo, 4-carboxio-2-tienilo, 5-carboxio-2-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 3-trifluorometil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 3,4-dimetil-2-tienilo, 3,5-dimetil-2-tienilo, 4,5-dimetil-2-tienilo, 4-etil-2-tienilo, 5-etil-2-tienilo, 4-propil-2-tienilo, 5-propil-2-tienilo, 4-isopropil-2-tienilo, 5-isopropil-2-tienilo, 4-butil-2-tienilo, 5-butil-2-tienilo, 4-isobutil-2-tienilo, 5-isobutil-2-tienilo, 4-(1-hidroxio-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxio-1-metiletil)-2-tienilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 4-(1-carboxio-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxio-1-metiletil)-2-tienilo, 3-metoxicarbonil-2-tienilo, 4-metoxicarbonil-2-tienilo, 5-metoxicarbonil-2-tienilo, 3-etoxicarbonil-2-tienilo, 4-etoxicarbonil-2-tienilo, 5-etoxicarbonil-2-tienilo, 3-propoxicarbonil-2-tienilo, 4-propoxicarbonil-2-tienilo, 5-propoxicarbonil-2-tienilo, 3-butoxicarbonil-2-tienilo, 4-butoxicarbonil-2-tienilo, 5-butoxicarbonil-2-tienilo, 3-isopropoxicarbonil-2-tienilo, 4-isopropoxicarbonil-2-tienilo, 5-isopropoxicarbonil-2-tienilo,

- 3-tienilo, 2-ciano-3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 2-carboxi-3-tienilo, 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 2-metil-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 2-trifluorometil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 2,4-dimetil-3-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 4,5-dimetil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-propil-3-tienilo, 5-isopropil-3-tienilo, 5-butil-3-tienilo, 5-isobutil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 5-etoxicarbonil-3-tienilo, 5-propoxicarbonil-3-tienilo, 5-butoxicarbonil-3-tienilo, 5-isopropoxicarbonil-3-tienilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-propil-5-tiazolilo, 2-isopropil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 4-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 1-propil-4-pirazolilo, 1-isopropil-4-pirazolilo, 1-butil-4-pirazolilo,
- 3-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 1-propil-3-pirazolilo, 1-isopropil-3-pirazolilo, 1-butil-3-pirazolilo, 2-piridilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-propoxi-2-piridilo, 6-isopropoxi-2-piridilo, 6-butoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-propoxicarbonil-2-piridilo, 6-isopropoxicarbonil-2-piridilo, 6-butoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-propoxi-3-piridilo, 6-isopropoxi-3-piridilo, 6-butoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-propoxicarbonil-3-piridilo, 6-isopropoxicarbonil-3-piridilo, 6-butoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-isopropoxi-3-piridilo, 2-butoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-isopropoxicarbonil-3-piridilo, 2-butoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo,
- 4-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-isopropoxi-4-piridilo, 2-butoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-propoxicarbonil-4-piridilo, 2-isopropoxicarbonil-4-piridilo, 2-butoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o 2-pirazinilo, etc.,
- preferentemente un grupo fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxi-fenilo, 4-propoxifenilo, 3-butoxifenilo, 4-butoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 3-acetoxifenilo, 4-acetoxifenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-dietilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-dipropilaminofenilo, 4-dipropilaminofenilo,
- 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 4-etil-2-tienilo, 5-etil-2-tienilo, 4-propil-2-tienilo, 5-propil-2-tienilo, 4-isopropil-2-tienilo, 5-isopropil-2-tienilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-metoxicarbonil-2-tienilo, 5-metoxicarbonil-2-tienilo, 4-etoxicarbonil-2-tienilo, 5-etoxicarbonil-2-tienilo, 4-propoxicarbonil-2-tienilo, 5-propoxicarbonil-2-tienilo, 4-butoxicarbonil-2-tienilo, 5-butoxicarbonil-2-tienilo, 4-iso-propoxicarbonil-2-tienilo, 5-isopropoxicarbonil-2-tienilo, 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-propil-3-tienilo, 4-isopropil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 5-etoxicarbonil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-4-tiazolilo,
- 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-propil-5-tiazolilo, 2-isopropil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo,

- 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 3-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo o 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo,
- más preferentemente un grupo fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo,
- 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo,
- 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo o 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo,
- particular y preferentemente un grupo fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4-carboxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo o 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo.
- Como el "grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxil" de R⁴, pueden mencionarse, por

- ejemplo, un grupo bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-etoxibencilo, 4-etoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 3-etoxicarbonilbencilo, 4-etoxicarbonilbencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-tienilmetilo, 4-ciano-2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 4-carboxi-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 4-metil-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 4-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo,
- 3-tienilmetilo, 4-ciano-3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 4-carboxi-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 4-metil-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-etil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilmetilo, 4-oxazolilmetilo, 5-oxazolilmetilo, 4-isoxazolilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-etil-4-tiazolilmetilo, 2-propil-4-tiazolilmetilo, 2-isopropil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-etil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilmetilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilmetilo, 2-propoxycarbonil-5-tiazolilmetilo, 2-isopropoxycarbonil-5-tiazolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo,
- 2-piridilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-etoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-etoxi-3-piridilmetilo, 2-propoxi-3-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-propoxycarbonil-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-etoxi-4-piridilmetilo, 2-propoxi-4-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo,
- 3-piridazinilmetilo, 4-piridazinilmetilo, 2-pirimidinilmetilo, 4-pirimidinilmetilo, 5-pirimidinilmetilo, 2-pirazinilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 2,4-difluorofenetilo, 2,6-difluorofenetilo, 3,4-difluorofenetilo, 2-clorofenetilo, 3-clorofenetilo, 4-clorofenetilo, 2,4-diclorofenetilo, 2,6-diclorofenetilo, 3,4-diclorofenetilo, 3-cianofenetilo, 4-cianofenetilo, 3-nitrofenetilo, 4-nitrofenetilo, 3-carboxifenetilo, 4-carboxifenetilo, 3-trifluorometilfenetilo, 4-trifluorometilfenetilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenetilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenetilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenetilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenetilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)-fenetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenetilo, 3-metoxifenetilo, 4-metoxifenetilo, 3-etoxifenetilo, 4-etoxifenetilo, 3-metoxicarbonilfenetilo, 4-metoxicarbonilfenetilo, 3-etoxicarbonilfenetilo, 4-etoxicarbonilfenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(4-ciano-2-tienil)etilo, 2-(5-ciano-2-tienil)etilo, 2-(4-carboxi-2-tienil)etilo, 2-(5-carboxi-2-tienil)etilo, 2-(4-metil-2-tienil)etilo, 2-(5-metil-2-tienil)etilo, 2-(4-trifluorometil-2-tienil)etilo, 2-(5-trifluorometil-2-tienil)etilo, 2-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienil)etilo, 2-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienil)etilo, 2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienil)etilo, 2-(4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienil)-etilo, 2-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienil)etilo, 2-(5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(4-ciano-3-tienil)etilo, 2-(5-ciano-3-tienil)etilo, 2-(4-carboxi-3-tienil)etilo, 2-(5-carboxi-3-tienil)etilo, 2-(4-metil-3-tienil)etilo, 2-(5-metil-3-tienil)etilo, 2-(4-trifluorometil-3-tienil)etilo, 2-(5-trifluorometil-3-tienil)etilo, 2-(5-etil-3-tienil)-etilo, 2-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienil)etilo,
- 2-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienil)etilo, 2-(5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienil)-etilo, 2-(5-metoxicarbonil-3-tienil)etilo, 2-(4-tiazolil)etilo, 2-(2-ciano-4-tiazolil)etilo, 2-(2-carboxi-4-tiazolil)etilo, 2-(2-metil-4-tiazolil)etilo, 2-(2-etil-4-tiazolil)etilo, 2-(2-propil-4-tiazolil)etilo, 2-(2-isopropil-4-tiazolil)etilo, 2-(2-trifluorometil-4-tiazolil)etilo, 2-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolil)etilo,

- 2-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolil)etilo, 2-(2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolil)etilo,
 2-(2-metoxicarbonil-4-tiazolil)etilo, 2-(5-tiazolil)etilo, 2-(2-ciano-5-tiazolil)-etilo, 2-(2-carboxi-5-tiazolil)etilo,
 2-(2-metil-5-tiazolil)etilo, 2-(2-etil-5-tiazolil)etilo, 2-(2-trifluorometil-5-tiazolil)etilo,
 2-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolil)etilo, 2-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolil)etilo,
 5 2-(2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolil)etilo, 2-(2-metoxicarbonil-5-tiazolil)etilo, 2-(2-etoxicarbonil-5-tiazolil)etilo,
 2-(2-propoxicarbonil-5-tiazolil)etilo, 2-(2-isopropoxicarbonil-5-tiazolil)etilo,
- 2-(4-pirazolil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-2-piridil)etilo, 2-(6-trifluorometil-2-piridil)-etilo,
 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-etoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxicarbonil-2-piridil)etilo, 2-(6-etoxicarbonil-2-piridil)etilo,
 2-(6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridil)etilo, 2-(6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridil)etilo,
 10 2-(6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-3-piridil)etilo,
 2-(6-trifluorometil-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(6-etoxi-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxicarbonil-3-piridil)etilo,
 2-(6-etoxicarbonil-3-piridil)etilo, 2-(6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridil)etilo,
 2-(6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)etilo, 2-(6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo,
 2-(2-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(2-trifluorometil-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-etoxi-3-piridil)etilo,
 15 2-(2-propoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxicarbonil-3-piridil)etilo, 2-(2-etoxicarbonil-3-piridil)etilo,
 2-(2-propoxicarbonil-3-piridil)etilo, 2-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridil)etilo,
 2-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)etilo, 2-(2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-4-piridil)etilo,
 2-(2-carboxi-4-piridil)etilo, 2-(2-trifluorometil-4-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-4-piridil)etilo, 2-(2-etoxi-4-piridil)etilo,
 2-(2-propoxi-4-piridil)etilo, 2-(2-metoxicarbonil-4-piridil)etilo, 2-(2-etoxicarbonil-4-piridil)etilo,
 20 2-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridil)etilo, 2-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridil)-etilo,
 2-(2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridil)etilo,
- hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo,
 (2,4-difluorofenil)hidroximetilo, (2,6-difluorofenil)-hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo,
 25 (2-clorofenil)hidroximetilo, (3-clorofenil)hidroximetilo, (4-clorofenil)hidroximetilo, (2,4-diclorofenil)-hidroximetilo,
 (2,6-diclorofenil)hidroximetilo, (3,4-diclorofenil)hidroximetilo, (3-cianofenil)hidroximetilo, (4-cianofenil)hidroximetilo,
 hidroxil(3-nitrofenil)metilo, hidroxil(4-nitrofenil)metilo, (3-carboxifenil)hidroximetilo, (4-carboxifenil)hidroximetilo,
 hidroxil(3-trifluorometilfenil)metilo, hidroxil(4-trifluorometilfenil)metilo, hidroxil(3-metoxifenil)metilo,
 hidroxil(4-metoxifenil)metilo, (3-etoxifenil)hidroximetilo, (4-etoxifenil)hidroximetilo, hidroxil(3-metoxicarbonilfenil)metilo,
 hidroxil(4-metoxicarbonilfenil)metilo, (3-etoxicarbonilfenil)hidroximetilo, (4-etoxicarbonilfenil)hidroximetilo,
 30 hidroxil(2-tienil)metilo, hidroxil(5-metil-2-tienil)metilo o hidroxil(5-trifluorometil-2-tienil)metilo, etc.,
- preferentemente un grupo bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo,
 2,6-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo,
 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo,
 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo,
 35 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)-bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo,
 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-etoxibencilo, 4-etoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo,
 3-etoxicarbonilbencilo, 4-etoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 4-ciano-2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo,
 4-carboxi-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo,
- 40 4-metil-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 4-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo,
 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo,
 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 4-ciano-3-tienilmetilo,
 5-ciano-3-tienilmetilo, 4-carboxi-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 4-metil-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo,
 45 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-etil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo,
 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo,
 5-metoxicarbonil-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo,
 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-etil-4-tiazolilmetilo, 2-propil-4-tiazolilmetilo, 2-isopropil-4-tiazolilmetilo,
 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo,
 50 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo,
 2-metoxicarbonil-4-tiazolilmetilo,
- 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-etil-5-tiazolilmetilo,
 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo,
 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo,
 55 2-metoxicarbonil-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo,
 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-etoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilmetilo,
 6-etoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo,
 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo,
 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo,
 60 6-etoxi-3-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilmetilo,
 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo,
 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo,

- 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-etoxi-3-piridilmetilo, 2-propoxi-3-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo,
- 5 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-etoxi-4-piridilmetilo, 2-propoxi-4-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(4-tiazolil)etilo, 2-(5-tiazolil)etilo,
- 10 2-(4-pirazolil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3-clorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo, (2,4-difluorofenil)hidroximetilo, (3-cianofenil)hidroximetilo, hidroxil(3-trifluorometilfenil)-metilo o hidroxil(2-tienil)metilo,
- 15 más preferentemente un grupo bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo,
- 20 4-(1-carboxi-1-metiletil)-bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo,
- 25 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo,
- 30 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo,
- 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo,
- 35 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo,
- 40 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)-hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo o hidroxil(2-tienil)metilo,
- particular y preferentemente un grupo bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo,
- 45 3-trifluorometilbencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo,
- 50 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo,
- 55 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo,
- 60 hidroxifenilmetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo o hidroxil(2-tienil)metilo.

Como R⁴, pueden mencionarse preferentemente un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo,

- 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo,
- 5 2-metil-3-etilpentilo, 2-propilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-2-etilbutilo, 2-hidroxi-2-etilbutilo, 1-hidroxi-3-etilbutilo, 2-hidroxi-3-etilbutilo, 1-hidroxi-4-etilbutilo, 2-hidroxi-4-etilbutilo, 3-hidroxi-2-etilbutilo, 3-hidroxi-3-etilbutilo, 1-hidroxi-4-metilpentilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-2-butilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-ciano-2-metilpropilo, 6-ciano-2-metilpropilo,
- 10 3-ciano-3-metilbutilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo,
- 15 etoximetilo, 2-etoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 5-propoxipentilo, 6-propoxihexilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo, butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxipropilo, 4-butoxibutilo, 5-butoxipentilo, 6-butoxihexilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 4-butoxi-4-metilpentilo,
- 20 2-butoxi-2-etilbutilo, isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, 5-isopropoxipentilo, 6-isopropoxihexilo, 2-isopropoxi-2-metilpropilo, 3-isopropoxi-3-metilbutilo, 4-isopropoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxibutilo, isobutoximetilo, 2-isobutoxietilo, sec-butoximetilo, 2-(sec-butoxi)etilo, terc-butoximetilo, 2-(terc-butoxi)etilo, 1-etilpropoximetilo, 2-(1-etilpropoxi)etilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, 2-(2-fluoroetoxi)propilo, 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-2-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)hexilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, ciclopropoximetilo, 2-ciclopropoxietilo, 2-ciclopropoxipropilo, 3-ciclopropoxipropilo,
- 30 4-ciclopropoxibutilo, 5-ciclopropoxipentilo, 6-ciclopropoxihexilo, 2-ciclopropoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropoxi-2-etilbutilo, ciclobutoximetilo, 2-ciclobutoxietilo, 2-ciclobutoxipropilo, 3-ciclobutoxipropilo, 4-ciclobutoxibutilo, 5-ciclobutoxipentilo, 6-ciclobutoxihexilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 2-ciclopropilmetoxipropilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo,
- 35 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclobutilmetoximetilo, 2-ciclobutilmetoxietilo, 2-ciclobutilmetoxipropilo, 3-ciclobutilmetoxipropilo, 4-ciclobutilmetoxibutilo, 5-ciclobutilmetoxipentilo, 6-ciclobutilmetoxihexilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-etilbutilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletileto, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 6-metoxicarbonilhexilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletileto, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-etoxicarbonilpentilo, 6-etoxicarbonilhexilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo, 2-propoxicarboniletileto, 3-propoxicarbonilpropilo, 4-propoxicarbonilbutilo, 5-propoxicarbonilpentilo, 6-propoxicarbonilhexilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo, 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo,
- 45 butoxicarbonilmetilo, 2-butoxicarboniletileto, 3-butoxicarbonilpropilo, 4-butoxicarbonilbutilo, 5-butoxicarbonilpentilo, 6-butoxicarbonilhexilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo, 2-isopropoxicarboniletileto, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 5-isopropoxicarbonilpentilo, 6-isopropoxicarbonilhexilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo, 2-isopropoxicarbonil-2-etilbutilo, isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletileto, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, 5-isobutoxicarbonilpentilo, 6-isobutoxicarbonilhexilo, 2-isobutoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isobutoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isobutoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo, 6-propioniloxihexilo, 2-metil-2-propioniloxipropilo, 3-metil-3-propioniloxibutilo, 4-metil-4-propioniloxipentilo, 2-etil-2-propioniloxibutilo, butiriloximetilo, 2-butililoxietilo, 3-butililoxipropilo, 4-butililoxibutilo, 5-butililoxipentilo, 6-butililoxihexilo, 2-butililoxi-2-metilpropilo, 3-butililoxi-3-metilbutilo, 4-butililoxi-4-metilpentilo, 2-butililoxi-2-etilbutilo, acetilmetilo, 2-acetilietilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo, 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo,
- 60

- propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo, 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo, 6-propionilhexilo, 3-propionil-3-metilbutilo, 4-propionil-4-metilpentilo, 2-etil-2-propionilbutilo, butirilmetilo, 2-butililetilo, 3-butililpropilo, 4-butililbutilo, 5-butililpentilo, 6-butililhexilo, 2-butilil-2-metilpropilo, 3-butilil-3-metilbutilo, 4-butilil-4-metilpentilo, 2-butilil-2-etilbutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, 6-dimetilaminohexilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 3-dipropilaminopropilo, 4-dipropilaminobutilo, dibutilaminometilo, 2-dibutilaminoetilo, 3-dibutilaminopropilo, 4-dibutilaminobutilo, diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, 3-diisopropilaminopropilo, 4-diisopropilaminobutilo, ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutiletilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutil-2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 3-ciclobutil-3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-metil-3-butinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 2-hidroxi-3-butenilo, 1-hidroxi-2-pentenilo, 2-hidroxi-3-pentenilo, 3-hidroxi-4-pentenilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 2-hidroxi-3-hexenilo, 3-hidroxi-4-hexenilo, 4-hidroxi-5-hexenilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 2-hidroxi-3-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 2-hidroxi-3-pentinilo, 3-hidroxi-4-pentinilo, 1-hidroxi-2-hexinilo, 2-hidroxi-3-hexinilo, 3-hidroxi-4-hexinilo, 4-hidroxi-5-hexinilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 3-butoxifenilo, 4-butoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 3-acetoxifenilo, 4-acetoxifenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-dietilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-dipropilaminofenilo, 4-dipropilaminofenilo, 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 4-etil-2-tienilo, 5-etil-2-tienilo, 4-propil-2-tienilo, 5-propil-2-tienilo, 4-isopropil-2-tienilo, 5-isopropil-2-tienilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-metoxicarbonil-2-tienilo, 5-metoxicarbonil-2-tienilo, 4-etoxicarbonil-2-tienilo, 5-etoxicarbonil-2-tienilo, 4-propoxicarbonil-2-tienilo, 5-propoxicarbonil-2-tienilo, 4-butoxicarbonil-2-tienilo, 5-butoxicarbonil-2-tienilo, 4-isopropoxicarbonil-2-tienilo, 5-isopropoxicarbonil-2-tienilo, 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-propil-3-tienilo, 5-isopropil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 5-etoxicarbonil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-propil-5-tiazolilo, 2-isopropil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 5-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 3-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo,

- 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo,
- 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-etoxibencilo, 4-etoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 3-etoxicarbonilbencilo, 4-etoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 4-ciano-2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 4-carboxi-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 4-metil-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 4-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo,
- 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 4-ciano-3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 4-carboxi-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 4-metil-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-etil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo,
- 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-etil-4-tiazolilmetilo, 2-propil-4-tiazolilmetilo, 2-isopropil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo,
- 2-metoxicarbonil-4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-etil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-etoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-etoxi-3-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilmetilo,
- 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-etoxi-3-piridilmetilo, 2-propoxi-3-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo,
- 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-etoxi-4-piridilmetilo, 2-propoxi-4-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(4-tiazolil)etilo, 2-(5-tiazolil)etilo,
- 2-(4-pirazolil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3-clorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo, (2,4-difluorofenil)hidroximetilo, (3-cianofenil)hidroximetilo, hidroxil(3-trifluorometilfenil)metilo o hidroxil(2-tienil)metilo,
- más preferentemente un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 4-etilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 2-propilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxibutilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo,

butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxipropilo, 4-butoxibutilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 3-butoxi-3-metilbutilo,
 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo, isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo,
 isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo,
 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo,
 5 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo,
 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropoximetilo, ciclobutoximetilo, 2-ciclobutoxietilo,
 3-ciclobutoxipropilo, 4-ciclobutoxibutilo, 5-ciclobutoxipentilo, 6-ciclobutoxihexilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo,
 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo,
 2-ciclopropilmetoxietilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo,
 10 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo,
 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclobutilmetoximetilo, metoxicarbonilmetilo,
 2-metoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo,
 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo,
 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo,
 15 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo,
 2-propoxicarboniletilo, 3-propoxicarbonilpropilo, 4-propoxicarbonilbutilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo,
 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo, butoxicarbonilmetilo,
 2-butoxicarboniletilo, 3-butoxicarbonilpropilo, 4-butoxicarbonilbutilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo,
 20 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo,
 2-isopropoxicarboniletilo, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo,
 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo,
 isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletilo, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo,
 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo,
 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo,
 25 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo,
 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo,
 propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo, 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo, dimetilaminometilo,
 2-dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo,
 30 2-dibutilaminometilo, 3-dibutilaminoetilo, diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, ciclopropilo,
 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo,
 (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo,
 hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutiletilo,
 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo,
 3-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo,
 35 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo,
 1-hidroxi-2-pentenilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo,
 1-hidroxi-2-hexinilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo,
 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo,
 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-trifluorometilfenilo,
 40 4-trifluorometilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo,
 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo,
 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo,
 45 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo,
 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo,
 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo,
 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo,
 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo,
 50 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo,
 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo,
 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo,
 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo,
 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo,
 55 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo,
 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo,
 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo,
 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo,
 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo,
 60 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo,
 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo,
 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo,
 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo,

- 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo,
- 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo,
- 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo o hidroxi(2-tienil)metilo,
- más preferentemente un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxibutilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutiletilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo,
- fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4-carboxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo,
- 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo,

2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo,
 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo,
 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo,
 5 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo,
 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo,
 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo,
 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo,
 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo,
 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo,
 10 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo,
 fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo,
 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo,
 (4-fluorofenil)hidroximetilo o hidroxil(2-tienil)metilo,

15 además, más preferentemente, un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo,
 propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo,
 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo,
 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo,
 ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,
 20 ciclopropilhidroximetilo, ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo,
 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo,
 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo,
 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo,
 4-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo,
 25 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo,
 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo,
 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo,
 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo,
 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo,
 30 hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)-hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

particular y preferentemente un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo,
 hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo,
 sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo,
 35 dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo,
 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo,
 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo,
 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo,
 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo,
 40 hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)-hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

lo más preferentemente un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo,
 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo,
 45 ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo,
 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo,
 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo,
 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo.

En el sustituyente o sustituyente en referencia a la presente invención, también se incluyen los átomos respectivos o
 los anillos respectivos. Cuando existen isómeros geométricos o isómeros ópticos en el compuesto de
 50 pirrolopiridazinona representado por la fórmula (1) de la presente invención, estos isómeros se incluyen en el alcance
 de la presente invención, y también, cuando existen tautómeros protónicos, estos tautómeros se incluyen en el alcance
 de la presente invención.

El compuesto de pirrolopiridazinona de la presente invención puede existir en forma de un hidrato o un solvato, o un
 aducto de HCl, y éstos se incluyen en la presente invención.

55 En el compuesto de pirrolopiridazinona representado por la fórmula (1) de la presente invención, se prefieren

- (1) un compuesto en el que R¹ es un grupo metilo o difluorometilo,
- (2) un compuesto en el que R¹ es un grupo difluorometilo,
- (3) un compuesto en el que R² es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,

etilo o isopropilo,

(4) un compuesto en el que R^2 es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o isopropilo,

(5) un compuesto en el que R^2 es un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo,

(6) un compuesto en el que R^3 es un átomo de hidrógeno o un anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado junto con el grupo $-O-R^2$ (un anillo 2,2-(1,2-etileno)-tetrahidrofurano, anillo 2,2-(1,3-propileno)-tetrahidrofurano, anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, anillo 2-ciclopropil-tetrahidrofurano, un anillo 2-ciclobutil-tetrahidrofurano, un anillo 2,2-dimetiltetrahidrofurano, 6,6-(1,2-etileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclobutil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano),

(7) un compuesto en el que R^3 es un átomo de hidrógeno o un anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado junto con el grupo $-O-R^2$ (un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano),

(8) un compuesto en el que R^4 es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, octilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo; 6-metilheptilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-propilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 1-hidroxi-4-metilpentilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxibutilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo,

etoximetilo, 2-etoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 5-propoxipentilo, 6-propoxihexilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo, butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxipropilo, 4-butoxibutilo, 5-butoxipentilo, 6-butoxihexilo, 2-butoxi-2-metilpropilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo, isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, 5-isopropoxipentilo, 6-isopropoxihexilo, 2-isopropoxi-2-metilpropilo, 3-isopropoxi-3-metilbutilo, 4-isopropoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxibutilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, isobutoximetilo, 2-isobutoxietilo, sec-butoximetilo, 2-(sec-butoxi)etilo, terc-butoximetilo, 2-(terc-butoxi)etilo, 1-etilpropoximetilo, 2-(1-etilpropoxi)etilo, 2-(2-fluoroetoxi)propilo, 3-(2-fluoroetoxi)-propilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-propilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)hexilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)butilo, ciclopropoximetilo, 2-ciclopropoxietilo, 2-ciclopropoxipropilo, 3-ciclopropoxipropilo, 4-ciclopropoxibutilo, 5-ciclopropoxipentilo, 6-ciclopropoxihexilo, 2-ciclopropoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropoxi-2-etilbutilo, ciclobutoximetilo, 2-ciclobutoxietilo, 2-ciclobutoxipropilo, 3-ciclobutoxipropilo, 4-ciclobutoxibutilo, 5-ciclobutoxipentilo, 6-ciclobutoxihexilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-etilbutilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 2-ciclopropilmetoxipropilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxipentilo, 6-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclobutilmetoximetilo, 2-ciclobutilmetoxietilo, 2-ciclobutilmetoxipropilo, 3-ciclobutilmetoxipropilo, 4-ciclobutilmetoxibutilo, 5-ciclobutilmetoxipentilo, 6-ciclobutilmetoxihexilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutilmetoxi-2-etilbutilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 6-metoxicarbonilhexilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-etoxicarbonilpentilo, 6-etoxicarbonilhexilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo, 2-propoxicarboniletilo,

- 3-propoxycarbonilpropilo, 4-propoxycarbonilbutilo, 5-propoxycarbonilpentilo, 6-propoxycarbonilhexilo,
 2-metil-2-propoxycarbonilpropilo, 3-metil-3-propoxycarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxycarbonilpentilo,
 2-etil-2-propoxycarbonilbutilo, butoxycarbonilmetilo, 2-butoxicarboniletilo, 3-butoxicarbonilpropilo,
 4-butoxicarbonilbutilo, 5-butoxicarbonilpentilo, 6-butoxicarbonilhexilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo,
 5 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxycarbonilmetilo,
 2-isopropoxycarboniletilo, 3-isopropoxycarbonilpropilo, 4-isopropoxycarbonilbutilo, 5-isopropoxycarbonilpentilo,
 6-isopropoxycarbonilhexilo, 2-isopropoxycarbonil-2-metilpropilo, 3-isopropoxycarbonil-3-metilbutilo,
 4-isopropoxycarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxycarbonilbutilo, isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletilo,
 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, 5-isobutoxicarbonilpentilo, 6-isobutoxicarbonilhexilo,
 10 2-isobutoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isobutoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isobutoxicarbonil-4-metilpentilo,
 2-etil-2-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo,
 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo,
 propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo,
 6-propioniloxihexilo, 2-metil-2-propioniloxipropilo, 3-metil-3-propioniloxibutilo, 4-metil-4-propioniloxipentilo,
 15 2-etil-2-propioniloxibutilo, butiriloximetilo, 2-butililoxietilo, 3-butililoxipropilo, 4-butililoxibutilo, 5-butililoxipentilo,
 6-butililoxihexilo, 2-butililoxi-2-metilpropilo, 3-butililoxi-3-metilbutilo, 4-butililoxi-4-metilpentilo, 2-butililoxi-2-etilbutilo,
 acetilmetilo, 2-acetiletilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo, 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo,
 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo, propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo,
 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo, 6-propionilhexilo, 3-propionil-3-metilbutilo, 4-propionil-4-metilpentilo,
 20 2-etil-2-propionilbutilo, butirilmetilo, 2-butililmetilo, 3-butililpropilo, 4-butililbutilo, 5-butililpentilo, 6-butililhexilo,
 2-butilil-2-metilpropilo, 3-butilil-3-metilbutilo, 4-butilil-4-metilpentilo, 2-butilil-2-etilbutilo, dimetilaminometilo,
 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo,
 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 3-dipropilaminopropilo,
 4-dipropilaminobutilo, dibutilaminometilo, 2-dibutilaminoetilo, 3-dibutilaminopropilo, 4-dibutilaminobutilo,
 25 diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, 3-diisopropilaminopropilo, 4-diisopropilaminobutilo, ciclopropilo,
 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilmetilo,
 (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)metilo, ciclobutilhidroximetilo,
 hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, 2-ciclobutilmetilo,
 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-ciclobutilpropilo,
 30 3-(1-hidroxiciclobutil)propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclopropil)etilo,
 2-ciclobutil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 3-ciclopropil-3-hidroxipropilo,
 3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclopropil)propilo, 3-ciclobutil-3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-(1-hidroxiciclobutil)propilo,
 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo,
 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 2-metil-2-pentenilo,
 35 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo,
 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etenilo, 2-propinilo, 2-butinilo,
 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-metil-3-butinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo,
 4-metil-2-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo,
 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 2-hidroxi-3-butenilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 2-hidroxi-3-pentinilo,
 40 3-hidroxi-4-pentinilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 2-hidroxi-3-hexenilo, 3-hidroxi-4-hexenilo, 4-hidroxi-5-hexenilo,
 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 2-hidroxi-3-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 2-hidroxi-3-pentinilo,
 3-hidroxi-4-pentinilo, 1-hidroxi-2-hexinilo, 2-hidroxi-3-hexinilo, 3-hidroxi-4-hexinilo, 4-hidroxi-5-hexinilo,
 fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo,
 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo,
 45 2,4,6-triclorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo,
 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-etilfenilo,
 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo,
 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletiletil)fenilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletiletil)fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletiletil)fenilo,
 50 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 3-butoxifenilo,
 4-butoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo,
 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 3-acetoxifenilo, 4-acetoxifenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo,
 3-dietilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-dipropilaminofenilo, 4-dipropilaminofenilo, 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo,
 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo,
 55 5-trifluorometil-2-tienilo, 4-etil-2-tienilo, 5-etil-2-tienilo, 4-propil-2-tienilo, 5-propil-2-tienilo, 4-isopropil-2-tienilo,
 5-isopropil-2-tienilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletiletil)-2-tienilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletiletil)-2-tienilo,
 4-(1-carboxi-1-metiletiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletiletil)-2-tienilo, 4-metoxicarbonil-2-tienilo,
 5-metoxicarbonil-2-tienilo, 4-etoxicarbonil-2-tienilo, 5-etoxicarbonil-2-tienilo,
 60 4-propoxycarbonil-2-tienilo, 5-propoxycarbonil-2-tienilo, 4-butoxicarbonil-2-tienilo, 5-butoxicarbonil-2-tienilo,
 4-isopropoxycarbonil-2-tienilo, 5-isopropoxycarbonil-2-tienilo, 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo,
 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo,
 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-propil-3-tienilo, 5-isopropil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletiletil)-3-tienilo,

- 5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 5-etoxicarbonil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo,
- 5 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-propil-5-tiazolilo, 2-isopropil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo,
- 10 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 3-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo,
- 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-idroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-idroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo,
- 20 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo,
- 25 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo,
- 3-(1-idroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-idroxi-1-metiletil)bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)-bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-etoxibencilo, 4-etoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 3-etoxicarbonilbencilo, 4-etoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 4-ciano-2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 4-carboxi-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 4-metil-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 4-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 4-(1-idroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(1-idroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 4-ciano-3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 4-carboxi-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 4-metil-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-etil-3-tienilmetilo, 5-(1-idroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilmetilo,
- 30 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-etil-4-tiazolilmetilo, 2-propil-4-tiazolilmetilo, 2-isopropil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-etil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-etoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilmetilo, 6-(1-idroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-etoxi-3-piridilmetilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 6-(1-idroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo,
- 40 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-etoxi-3-piridilmetilo, 2-propoxi-3-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilmetilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-etoxi-4-piridilmetilo, 2-propoxi-4-piridilmetilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilmetilo, 2-(1-idroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(4-tiazolil)etilo, 2-(5-tiazolil)etilo, 2-(4-pirazolil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-carboxi-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo,
- 55 60

hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3-clorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo, (2,4-difluorofenil)hidroximetilo, (3-cianofenil)-hidroximetilo, hidroxil(3-trifluorometilfenil)metilo o hidroxil(2-tienil)metilo,

5 (9) un compuesto en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 4-etilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 2-propilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-2-propilpentilo, 4-hidroxi-2-propilpentilo, 5-hidroxi-2-propilpentilo, 6-hidroxi-2-propilpentilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxi-2-propilpentilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 4-ciano-4-metilpentilo, 2-ciano-2-etilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 4-metoxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, 2-etoxi-2-metilpropilo, 3-etoxi-3-metilbutilo, 4-etoxi-4-metilpentilo, 2-etoxi-2-etilbutilo, propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo, 2-metil-2-propoxipropilo, 3-metil-3-propoxibutilo, 4-metil-4-propoxipentilo, 2-etil-2-propoxibutilo, butoximetilo, 2-butoxietilo, 3-butoxi-2-propilpentilo, 4-butoxi-2-propilpentilo, 3-butoxi-3-metilbutilo, 4-butoxi-4-metilpentilo, 2-butoxi-2-etilbutilo,

isopropoximetilo, 2-isopropoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-(2-fluoroetoxi)etilo, 3-(2-fluoroetoxi)propilo, 4-(2-fluoroetoxi)butilo, 5-(2-fluoroetoxi)pentilo, 6-(2-fluoroetoxi)hexilo, 2-(2-fluoroetoxi)-2-metilpropilo, 3-(2-fluoroetoxi)-3-metilbutilo, 4-(2-fluoroetoxi)-4-metilpentilo, 2-etil-2-(2-fluoroetoxi)butilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropoximetilo, ciclobutoximetilo, 2-ciclobutoxietilo, 3-ciclobutoxi-2-propilpentilo, 4-ciclobutoxi-2-propilpentilo, 5-ciclobutoxi-2-propilpentilo, 6-ciclobutoxi-2-propilpentilo, 2-ciclobutoxi-2-metilpropilo, 3-ciclobutoxi-3-metilbutilo, 4-ciclobutoxi-4-metilpentilo, 2-ciclobutoxi-4-metilpentilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-ciclopropilmetoxietilo, 3-ciclopropilmetoxipropilo, 4-ciclopropilmetoxibutilo, 5-ciclopropilmetoxihexilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-metilpropilo, 3-ciclopropilmetoxi-3-metilbutilo, 4-ciclopropilmetoxi-4-metilpentilo, 2-ciclopropilmetoxi-2-etilbutilo, ciclobutilmetoximetilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 2-metoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-metoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-metoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-etoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-etoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etoxicarbonil-2-etilbutilo, propoxicarbonilmetilo, 2-propoxicarboniletilo, 3-propoxicarbonilpropilo, 4-propoxicarbonilbutilo, 2-metil-2-propoxicarbonilpropilo, 3-metil-3-propoxicarbonilbutilo, 4-metil-4-propoxicarbonilpentilo, 2-etil-2-propoxicarbonilbutilo, butoxicarbonilmetilo, 2-butoxicarboniletilo, 3-butoxicarbonilpropilo, 4-butoxicarbonilbutilo, 2-butoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-butoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-butoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-butoxicarbonil-2-etilbutilo, isopropoxicarbonilmetilo, 2-isopropoxicarboniletilo, 3-isopropoxicarbonilpropilo, 4-isopropoxicarbonilbutilo, 2-isopropoxicarbonil-2-metilpropilo, 3-isopropoxicarbonil-3-metilbutilo, 4-isopropoxicarbonil-4-metilpentilo, 2-etil-2-isopropoxicarbonilbutilo, isobutoxicarbonilmetilo, 2-isobutoxicarboniletilo, 3-isobutoxicarbonilpropilo, 4-isobutoxicarbonilbutilo, acetiloximetilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 5-acetiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 2-acetiloxi-2-metilpropilo, 3-acetiloxi-3-metilbutilo, 4-acetiloxi-4-metilpentilo, 2-acetiloxi-2-etilbutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 4-propioniloxibutilo, 5-propioniloxipentilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, 3-acetilpropilo, 4-acetilbutilo, 5-acetilpentilo, 6-acetilhexilo, 2-acetil-2-metilpropilo, 3-acetil-3-metilbutilo, 4-acetil-4-metilpentilo, 2-acetil-2-etilbutilo, propionilmetilo, 2-propioniletilo, 3-propionilpropilo, 4-propionilbutilo, 5-propionilpentilo,

dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, dipropilaminometilo, 2-dipropilaminoetilo, 2-dibutilaminometilo, 3-dibutilaminoetilo, diisopropilaminometilo, 2-diisopropilaminoetilo, ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)-metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclopropil)-metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxil(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)-etilo, 2-ciclobutiletilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 1-hidroxi-2-pentenilo, 1-hidroxi-2-hexenilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, 1-hidroxi-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-hexinilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo,

3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo, 3-(1-carboxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 4-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 4-carboxi-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 4-trifluorometil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo,

- 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo, 3-tienilo, 4-ciano-3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 4-carboxi-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 4-trifluorometil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo, 5-etil-3-tienilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo, 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo, 5-metoxicarbonil-3-tienilo, 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-etil-4-tiazolilo, 2-propil-4-tiazolilo, 2-isopropil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo,
- 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-etil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo, 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-etoxi-2-piridilo, 6-metoxicarbonil-2-piridilo, 6-etoxicarbonil-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-etoxi-3-piridilo, 6-metoxicarbonil-3-piridilo, 6-etoxicarbonil-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-carboxi-3-piridilo, 2-trifluorometil-3-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 2-etoxi-3-piridilo, 2-propoxi-3-piridilo, 2-metoxicarbonil-3-piridilo, 2-etoxicarbonil-3-piridilo, 2-propoxicarbonil-3-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-etoxi-4-piridilo, 2-propoxi-4-piridilo, 2-metoxicarbonil-4-piridilo, 2-etoxicarbonil-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo,
- bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-nitrobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-bencilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-metil-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilmetilo, 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-metil-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilmetilo, 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-metil-4-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo,
- 5-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-metil-5-tiazolilmetilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-trifluorometil-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-trifluorometil-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-trifluorometil-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-clorofenetilo, 3-cianofenetilo, 3-carboxifenetilo, 3-metoxifenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(6-metoxi-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-metoxi-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo, (3,4-difluorofenil)hidroximetilo o hidroxi(2-tienil)-metilo,
- (10) un compuesto en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, 2-etil-2-hidroxibutilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 3-carboxi-3-metilbutilo, 4-carboxi-4-metilpentilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutilo, 1-hidroxiciclobutilo, ciclopropilmetilo, (1-hidroxiciclopropil)-metilo, ciclobutilmetilo, (1-hidroxiciclobutil)metilo, ciclopropilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclopropil)-metilo, ciclobutilhidroximetilo, hidroxi(1-hidroxiciclobutil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-(1-hidroxiciclopropil)-etilo, 2-ciclobutiletilo, 2-(1-hidroxiciclobutil)etilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, 1-hidroxi-2-butenilo, 1-hidroxi-2-propinilo, 1-hidroxi-2-butinilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 4-carboxifenilo,

4-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 5-carboxi-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-trifluorometil-2-tienilo, 3-tienilo, 5-ciano-3-tienilo, 5-carboxi-3-tienilo, 5-metil-3-tienilo, 5-trifluorometil-3-tienilo,

5 4-tiazolilo, 2-ciano-4-tiazolilo, 2-carboxi-4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-ciano-5-tiazolilo, 2-carboxi-5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-ciano-2-piridilo, 6-carboxi-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 6-carboxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 2-carboxi-4-piridilo, 2-trifluorometil-4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 2-tienilmetilo, 15 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 5-trifluorometil-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 5-trifluorometil-3-tienilmetilo,

4-tiazolilmetilo, 2-ciano-4-tiazolilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilmetilo, 2-ciano-5-tiazolilmetilo, 2-carboxi-5-tiazolilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilmetilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilmetilo, 20 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-metoxi-3-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilmetilo, 25 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, 2-metoxi-4-piridilmetilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo, (4-fluorofenil)hidroximetilo o hidroxil (2-tienil)metilo,

30 (11) un compuesto en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 35 ciclopropilhidroximetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 45 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)-hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(12) un compuesto en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 50 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)-hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(13) un compuesto en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo,

2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo.

5 También, en los grupos mencionados anteriormente de (1)-(2), (3)-(5), (6)-(7) y (8)-(13), un número mayor muestra un compuesto preferido, y un compuesto obtenido mediante la selección opcional de R¹ entre los grupos (1)-(2), de R² entre los grupos (3)-(5), de R³ entre los grupos (6)-(7), y de R⁴ entre los grupos (8)-(13), y también, la combinación opcional de estos es un compuesto preferido.

Como dicho compuesto, pueden mencionarse

(14) un compuesto en el que R¹ es un grupo metilo o difluorometilo,

R² representa un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, etilo o isopropilo,

10 R³ representa un átomo de hidrógeno, y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 15 ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 20 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 25 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(15) un compuesto en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,

R² representa un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o isopropilo,

30 R³ representa un átomo de hidrógeno, y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 35 ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 40 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 45 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)-etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)-etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(16) un compuesto en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,

R² representa un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo,

50 R³ representa un átomo de hidrógeno, y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo,

- dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroxilmetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)-hidroximetilo,
- 5 (17) un compuesto en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,
R² representa un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo,
R³ representa un átomo de hidrógeno, y
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo,
- 15 (18) el compuesto de pirrolopiridazinona es un compuesto de
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 20 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 25 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 30 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 35 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 40 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,

- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etinil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(2-butinil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 5 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bencil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 10 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(2-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(3-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 15 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 20 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 25 3-bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 30 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 35 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-(sec-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-(terc-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, o

2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,

(19) un compuesto en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,

- 5 el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano, y

10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 15 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxil-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 20 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, 25 (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(20) un compuesto en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,

- el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano, y

35 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxil-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, 40 hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(21) un compuesto en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,

- el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano un anillo, y

50 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxil-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, 55 hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo,

(22) un compuesto en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,

el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano, y

- 5 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo,

(23) un compuesto en el que el compuesto de pirrolopiridazinona es un compuesto de 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

- 15 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

- 20 2-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, o

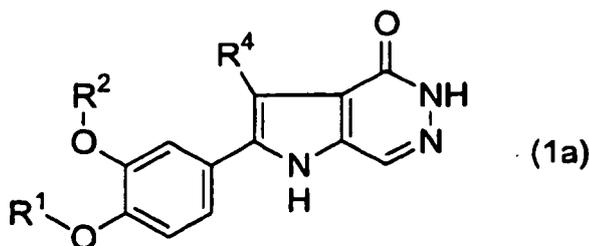
3-cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, etc.

En consecuencia, la presente invención también proporciona

- 25 (24) una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente, un compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de (1) a (17) como un ingrediente eficaz, y

(25) una composición farmacéutica como se describe en (24), en la que la composición farmacéutica es una composición para la prevención o tratamiento de una enfermedad respiratoria y/o una enfermedad inflamatoria.

- 30 Como compuestos preferidos que tienen la fórmula (1) en la presente invención, pueden ilustrarse específicamente los compuestos de la Tabla 1 a la Tabla 5. En consecuencia, el compuesto que se describe en la Tabla 1 tiene una estructura representada por la fórmula (1a), el compuesto que se describe en la Tabla 2 tiene una estructura representada por la fórmula (1b), el compuesto que se describe en la Tabla 3 tiene una estructura representada por la fórmula (1c), el compuesto que se describe en la Tabla 4 tiene una estructura representada por la fórmula (1d) y el compuesto que se describe en la Tabla 5 tiene una estructura representada por la fórmula (1e).



35

Tabla 1

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1	CHF ₂	cPr	H
1-2	CHF ₂	cPr	Cl
1-3	CHF ₂	cPr	Br
1-4	CHF ₂	cPr	Me
1-5	CHF ₂	cPr	Et
1-6	CHF ₂	cPr	Pr
1-7	CHF ₂	cPr	iPr
1-8	CHF ₂	cPr	Bu
1-9	CHF ₂	cPr	iBu
1-10	CHF ₂	cPr	Pent
1-11	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
1-12	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-13	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH(Et) ₂
1-14	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
1-15	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₃
1-16	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-17	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-18	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-19	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
1-20	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-21	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₃
1-22	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(Et) ₂
1-23	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-24	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-25	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
1-26	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-27	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH(Pr) ₂
1-28	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ C(Me) ₃
1-29	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CF ₃
1-30	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
1-31	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ Cl
1-32	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OH
1-33	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OH

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-34	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-35	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-36	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-37	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-38	CHF ₂	cPr	-CH ₄ C(OH)(Me) ₂
1-39	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-40	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-41	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
1-42	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-43	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-44	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-45	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(CN)(Et) ₂
1-46	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-47	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-48	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-49	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOH)(Et) ₂
1-50	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OMe
1-51	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OMe
1-52	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-53	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-54	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-55	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-56	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OMe)(Me) ₂
1-57	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OMe)(Me) ₂
1-58	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OMe)(Me) ₂
1-59	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OMe)(Et) ₂
1-60	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OEt
1-61	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OEt
1-62	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-63	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-64	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-65	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-66	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OEt)(Me) ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-67	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OEt)(Me) ₂
1-68	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OEt)(Me) ₂
1-69	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OEt)(Et) ₂
1-70	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OPr
1-71	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OPr
1-72	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OPr
1-73	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OPr
1-74	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OPr)(Me) ₂
1-75	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OPr)(Me) ₂
1-76	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OPr)(Me) ₂
1-77	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OPr)(Et) ₂
1-78	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OBu
1-79	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OBu
1-80	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBu
1-81	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBu
1-82	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OBu)(Me) ₂
1-83	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OBu)(Me) ₂
1-84	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OBu)(Me) ₂
1-85	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OBu)(Et) ₂
1-86	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OiPr
1-87	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OiPr
1-88	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OiPr
1-89	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OiPr
1-90	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-91	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-92	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-93	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-94	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-95	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-96	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-97	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-98	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-99	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Et) ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-100	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCH ₂ CF ₃

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-101	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OcPr
1-102	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OcBu
1-103	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OcBu
1-104	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OcBu
1-105	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OcBu
1-106	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OcBu
1-107	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OcBu
1-108	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ OcBu
1-109	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OcBu
1-110	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OcBu
1-111	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Et) ₂ OcBu
1-112	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-113	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ cPr
1-114	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ cPr
1-115	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ cPr
1-116	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ cPr
1-117	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ cPr
1-118	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ cPr
1-119	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ cPr
1-120	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ OCH ₂ cPr
1-121	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Et) ₂ OCH ₂ cPr
1-122	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCH ₂ cBu
1-123	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOMe
1-124	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOMe
1-125	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOMe
1-126	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOMe
1-127	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOMe)(Me) ₂
1-128	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOMe)(Me) ₂
1-129	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOMe)(Me) ₂
1-130	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOMe)(Et) ₂
1-131	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOEt
1-132	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOEt
1-133	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt
1-134	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-135	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOEt)(Me) ₂
1-136	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOEt)(Me) ₂
1-137	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOEt)(Me) ₂
1-138	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOEt)(Et) ₂
1-139	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOPr
1-140	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOPr
1-141	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOPr
1-142	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOPr
1-143	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOPr)(Me) ₂
1-144	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOPr)(Me) ₂
1-145	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOPr)(Me) ₂
1-146	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOPr)(Et) ₂
1-147	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOBu
1-148	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOBu
1-149	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOBu
1-150	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOBu
1-151	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOBu)(Me) ₂
1-152	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOBu)(Me) ₂
1-153	CHF ₂	c Pr	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOBu)(Me) ₂
1-154	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOBu)(Et) ₂
1-155	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOiPr
1-156	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOiPr
1-157	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOiPr
1-158	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOiPr
1-159	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOiPr)(Me) ₂
1-160	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOiPr)(Me) ₂
1-161	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOiPr)(Me) ₂
1-162	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(COOiPr)(Et) ₂
1-163	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COOiBu
1-164	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COOiBu
1-165	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOiBu
1-166	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOiBu
1-167	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OAc
1-168	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OAc

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-169	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
1-170	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
1-171	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
1-172	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
1-173	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OAc)(Me) ₂
1-174	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OAc)(Me) ₂
1-175	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OAc)(Me) ₂
1-176	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(OAc)(Et) ₂
1-177	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCOEt
1-178	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ OCOEt
1-179	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOEt
1-180	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOEt
1-181	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOEt
1-182	CHF ₂	cPr	-CH ₂ Ac
1-183	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ Ac
1-184	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ac
1-185	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ac
1-186	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ac
1-187	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ac
1-188	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Ac)(Me) ₂
1-189	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Ac)(Me) ₂
1-190	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(Ac)(Me) ₂
1-191	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Ac)(Et) ₂
1-192	CHF ₂	cPr	-CH ₂ COEt
1-193	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ COEt
1-194	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COEt
1-195	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COEt
1-196	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COEt
1-197	CHF ₂	cPr	-CH ₂ N(Me) ₂
1-198	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
1-199	CHF ₂	cPr	-CH ₂ N(Et) ₂
1-200	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂
1-201	CHF ₂	cPr	-CH ₂ N(Pr) ₂
1-202	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ N(Pr) ₂

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-203	CHF ₂	cPr	-CH ₂ N(Bu) ₂
1-204	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ N(Bu) ₂
1-205	CHF ₂	cPr	-CH ₂ N(iPr) ₂
1-206	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ N(iPr) ₂
1-207	CHF ₂	cPr	cPr
1-208	CHF ₂	cPr	-CH ₂ cPr
1-209	CHF ₂	cPr	-CH ₂ cPr(1-OH)
1-210	CHF ₂	cPr	-CH ₂ cBu
1-211	CHF ₂	cPr	-CH ₂ cBu(1-OH)
1-212	CHF ₂	cPr	-CH(OH)cPr
1-213	CHF ₂	cPr	-CH(OH)cPr(1-OH)
1-214	CHF ₂	cPr	-CH(OH)cBu
1-215	CHF ₂	cPr	-CH(OH)cBu(1-OH)
1-216	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ CPr
1-217	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
1-218	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu
1-219	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
1-220	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=CH ₂
1-221	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=CHMe
1-222	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=CHEt
1-223	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=CHPr
1-224	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me)=CH ₂
1-225	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me)=CHMe
1-226	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
1-227	CHF ₂	cPr	-CH=C(Me)=CHEt
1-228	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=C(Me)Et
1-229	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH=CHCH(Me) ₂
1-230	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
1-231	CHF ₂	cPr	-C≡CH
1-232	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C≡CH
1-233	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C≡CMe
1-234	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C≡CEt
1-235	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C≡CPr
1-236	CHF ₂	cPr	-CH ₂ C≡CCH(Me) ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-237	CHF ₂	cPr	-CH(OH)CH=CH ₂
1-238	CHF ₂	cPr	-CH(OH)CH=CHMe
1-239	CHF ₂	cPr	-CH(OH)CH=CHEt
1-240	CHF ₂	cPr	-CH(OH)CH≡CHPr
1-241	CHF ₂	cPr	-CH(OH)C≡CH
1-242	CHF ₂	cPr	-CH(OH)C≡CMe
1-243	CHF ₂	cPr	-CH(OH)C≡CEt
1-244	CHF ₂	cPr	-CH(OH)C≡CPr
1-245	CHF ₂	cPr	Ph
1-246	CHF ₂	cPr	2-F-Ph
1-247	CHF ₂	cPr	3-F-Ph
1-248	CHF ₂	cPr	4-F-Ph
1-249	CHF ₂	cPr	2,4-diF-Ph
1-250	CHF ₂	cPr	2,6-diF-Ph
1-251	CHF ₂	cPr	3,4-diF-Ph
1-252	CHF ₂	cPr	2-Cl-Ph
1-253	CHF ₂	cPr	3-Cl-Ph
1-254	CHF ₂	cPr	4-Cl-Ph
1-255	CHF ₂	cPr	2,4-diCl-Ph
1-256	CHF ₂	cPr	2,6-diCl-Ph
1-257	CHF ₂	cPr	3,4-diCl-Ph
1-258	CHF ₂	cPr	3-CN-Ph
1-259	CHF ₂	cPr	4-CN-Ph
1-260	CHF ₂	cPr	3-NO ₂ -Ph
1-261	CHF ₂	cPr	4-NO ₂ -Ph
1-262	CHF ₂	cPr	3-COOH-Ph
1-263	CHF ₂	cPr	4-COOH-Ph
1-264	CHF ₂	cPr	3-CF ₃ -Ph
1-265	CHF ₂	cPr	4-CF ₃ -Ph
1-266	CHF ₂	cPr	3-C(OH)(Me) ₂ -Ph
1-267	CHF ₂	cPr	4-C(OH)(Me) ₂ -Ph
1-268	CHF ₂	cPr	3-C(OH)(CF ₃) ₂ -Ph
1-269	CHF ₂	cPr	4-C(OH)(CF ₃) ₂ -Ph
1-270	CHF ₂	cPr	3-C(COOH)(Me) ₂ -Ph

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-271	CHF ₂	cPr	4-C(COOH)(Me) ₂ -Ph
1-272	CHF ₂	cPr	3-OMe-Ph
1-273	CHF ₂	cPr	4-OMe-Ph
1-274	CHF ₂	cPr	3-OEt-Ph
1-275	CHF ₂	cPr	4-OEt-Ph
1-276	CHF ₂	cPr	3-COOMe-Ph
1-277	CHF ₂	cPr	4-COOMe-Ph
1-278	CHF ₂	cPr	3-COOEt-Ph
1-279	CHF ₂	cPr	4-COOEt-Ph
1-280	CHF ₂	cPr	Th-2-ilo
1-281	CHF ₂	cPr	4-CN-Th-2-ilo
1-282	CHF ₂	cPr	5-CN-Th-2-ilo
1-283	CHF ₂	cPr	4-COOH-Th-2-ilo
1-284	CHF ₂	cPr	5-COOH-Th-2-ilo
1-285	CHF ₂	cPr	4-Me-Th-2-ilo
1-286	CHF ₂	cPr	5-Me-Th-2-ilo
1-287	CHF ₂	cPr	4-CF ₃ -Th-2-ilo
1-288	CHF ₂	cPr	5-CF ₃ -Th-2-ilo
1-289	CHF ₂	cPr	4-C(OH)(Me) ₂ -Th-2-ilo
1-290	CHF ₂	cPr	5-C(OH)(Me) ₂ -Th-2-ilo
1-291	CHF ₂	cPr	4-C(OH) (CF ₃) ₂ -Th-2-ilo
1-292	CHF ₂	cPr	5-C(OH) (CF ₃) ₂ -Th-2-ilo
1-293	CHF ₂	cPr	4-C(COOH)(Me) ₂ -Th-2-ilo
1-294	CHF ₂	cPr	5-C(COOH)(Me) ₂ -Th-2-ilo
1-295	CHF ₂	cPr	Th-3-ilo
1-296	CHF ₂	cPr	4-CN-Th-3-ilo
1-297	CHF ₂	cPr	5-CN-Th-3-ilo
1-298	CHF ₂	cPr	4-COOH-Th-3-ilo
1-299	CHF ₂	cPr	5-COOH-Th-3-ilo
1-300	CHF ₂	cPr	4-Me-Th-3-ilo
1-301	CHF ₂	cPr	5-Me-Th-3-ilo
1-302	CHF ₂	cPr	4-CF ₃ -Th-3-ilo
1-303	CHF ₂	cPr	5-CF ₃ -Th-3-ilo
1-304	CHF ₂	cPr	5-Et-Th-3-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-305	CHF ₂	cPr	5-C(OH)(Me) ₂ -Th-3-ilo
1-306	CHF ₂	cPr	5-C(OH)(CF) ₂ -Th-3-ilo
1-307	CHF ₂	cPr	5-C(COOH)(Me) ₂ -Th-3-ilo
1-308	CHF ₂	cPr	5-COOMe-Th-3-ilo
1-309	CHF ₂	cPr	Thz-4-ilo
1-310	CHF ₂	cPr	2-CN-Thz-4-ilo
1-311	CHF ₂	cPr	2-COOH-Thz-4-ilo
1-312	CHF ₂	cPr	2-Me-Thz-4-ilo
1-313	CHF ₂	cPr	2-Et-Thz-4-ilo
1-314	CHF ₂	cPr	2-Pr-Thz-4-ilo
1-315	CHF ₂	cPr	2-iPr-Thz-4-ilo
1-316	CHF ₂	cPr	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
1-317	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo
1-318	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo
1-319	CHF ₂	cPr	2-C(COOH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo
1-320	CHF ₂	cPr	2-COOMe-Thz-4-ilo
1-321	CHF ₂	cPr	Thz-5-ilo
1-322	CHF ₂	cPr	2-CN-Thz-5-ilo
1-323	CHF ₂	cPr	2-COOH-Thz-5-ilo
1-324	CHF ₂	cPr	2-Me-Thz-5-ilo
1-325	CHF ₂	cPr	2-Et-Thz-5-ilo
1-326	CHF ₂	cPr	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
1-327	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo
1-328	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo
1-329	CHF ₂	cPr	2-C(COOH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo
1-330	CHF ₂	cPr	2-COOMe-Thz-5-ilo
1-331	CHF ₂	cPr	2-COOEt-Thz-5-ilo
1-332	CHF ₂	cPr	2-COOPr-Thz-5-ilo
1-333	CHF ₂	cPr	2-COOiPr-Thz-5-ilo
1-334	CHF ₂	cPr	Pyz-4-ilo
1-335	CHF ₂	cPr	6-CN-Py-2-ilo
1-336	CHF ₂	cPr	6-COOH-Py-2-ilo
1-337	CHF ₂	cPr	6-CF ₃ -Py-2-ilo
1-338	CHF ₂	cPr	6-OMe-Py-2-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-339	CHF ₂	cPr	6-OEt-Py-2-ilo
1-340	CHF ₂	cPr	6-COOMe-Py-2-ilo
1-341	CHF ₂	cPr	6-COOEt-Py-2-ilo
1-342	CHF ₂	cPr	6-C(OH)(Me) ₂ -Py-2-ilo
1-343	CHF ₃	cPr	6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo
1-344	CHF ₂	cPr	6-C(COOH)(Me) ₂ -Py-2-ilo
1-345	CHF ₂	cPr	6-CN-Py-3-ilo
1-346	CHF ₂	cPr	6-COOH-Py-3-ilo
1-347	CHF ₂	cPr	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1-348	CHF ₂	cPr	6-OMe-Py-3-ilo
1-349	CHF ₂	cPr	6-OEt-Py-3-ilo
1-350	CHF ₂	cPr	6-COOMe-Py-3-ilo
1-351	CHF ₂	cPr	6-COOEt-Py-3-ilo
1-352	CHF ₂	cPr	6-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo
1-353	CHF ₂	cPr	6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo
1-354	CHF ₂	cPr	6-C(COOH)(Me) ₂ -Py-3-ilo
1-355	CHF ₂	cPr	2-CN-Py-3-ilo
1-356	CHF ₂	cPr	2-COOH-Py-3-ilo
1-357	CHF ₂	cPr	2-CF ₃ -Py-3-ilo
1-358	CHF ₂	cPr	2-OMe-Py-3-ilo
1-359	CHF ₂	cPr	2-OEt-Py-3-ilo
1-360	CHF ₂	cPr	2-OPr-Py-3-ilo
1-361	CHF ₂	cPr	2-COOMe-Py-3-ilo
1-362	CHF ₂	cPr	2-COOEt-Py-3-ilo
1-363	CHF ₂	cPr	2-COOPr-Py-3-ilo
1-364	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo
1-365	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo
1-366	CHF ₂	cPr	2-C(COOH)(Me) ₂ -Py-3-ilo
1-367	CHF ₂	cPr	2-CN-Py-4-ilo
1-368	CHF ₂	cPr	2-COOH-Py-4-ilo
1-369	CHF ₂	cPr	2-CF ₃ -Py-4-ilo
1-370	CHF ₂	cPr	2-OMe-Py-4-ilo
1-371	CHF ₂	cPr	2-OEt-Py-4-ilo
1-372	CHF ₂	cPr	2-OPr-Py-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-373	CHF ₂	cPr	2-COOMe-Py-4-ilo
1-374	CHF ₂	cPr	2-COOEt-Py-4-ilo
1-375	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo
1-376	CHF ₂	cPr	2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo
1-377	CHF ₂	cPr	2-C(COOH)(Me)2-Py-4-ilo
1-378	CHF ₂	cPr	Bn
1-379	CHF ₂	cPr	2-F-Bn
1-380	CHF ₂	cPr	3-F-Bn
1-381	CHF ₂	cPr	4-F-Bn
1-382	CHF ₂	cPr	2,4-diF-Bn
1-383	CHF ₂	cPr	3,4-diF-Bn
1-384	CHF ₂	cPr	2-Cl-Bn
1-385	CHF ₂	cPr	3-Cl-Bn
1-386	CHF ₂	cPr	4-Cl-Bn
1-387	CHF ₂	cPr	2,4-diCl-Bn
1-388	CHF ₂	cPr	3,4-diCl-Bn
1-389	CHF ₂	cPr	2-CN-Bn
1-390	CHF ₂	cPr	3-CN-Bn
1-391	CHF ₂	cPr	4-CN-Bn
1-392	CHF ₂	cPr	3-NO ₂ -Bn
1-393	CHF ₂	cPr	3-COOH-Bn
1-394	CHF ₂	cPr	4-COOH-Bn
1-395	CHF ₂	cPr	3-CF ₃ -Bn
1-396	CHF ₂	cPr	4-CF ₃ -Bn
1-397	CHF ₂	cPr	3-C(OH) (Me)2-Bn
1-398	CHF ₂	cPr	4-C(OH) (Me)2-Bn
1-399	CHF ₂	cPr	3-C(OH) (CF)2-Bn
1-400	CHF ₂	cPr	4-C(OH) (CF)2-Bn
1-401	CHF ₂	cPr	4-C(COOH) (Me)2-Bn
1-402	CHF ₂	cPr	3-OMe-Bn
1-403	CHF ₂	cPr	4-OMe-Bn
1-404	CHF ₂	cPr	3-COOMe-Bn
1-405	CHF ₂	cPr	4-COOMe-Bn
1-406	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (Th-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-407	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -CN-Th-2-ilo)
1-408	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -COOH-Th-2-ilo)
1-409	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -Me,-Th-2-ilo)
1-410	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -CF ₃ -Th-2-ilo)
1-411	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -C(OH)(Me) ₂ -Th-2-ilo)
1-412	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -C(OH)(CF ₃) ₂ -Th-2-ilo)
1-413	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₄ -C(COOH)(Me) ₂ -Th-2-ilo)
1-414	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (Th-3-ilo)
1-415	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -CN-Th-3-ilo)
1-416	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -COOH-Th-3-ilo)
1-417	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -Me-Th-3-ilo)
1-418	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -CF ₃ -Th-3-ilo)
1-419	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -C(OH) (Me) ₂ -Th-3-ilo)
1-420	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₅ -C(OH) (CF ₃) ₂ -Th-3-ilo)
1-421	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
1-422	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -CN-Thz-4-ilo)
1-423	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -COOH-Thz-4-ilo)
1-424	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -Me-Thz-4-ilo)
1-425	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -CF ₃ -Thz-4-ilo)
1-426	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -C(OH) (Me) ₂ -Thz-4-ilo)
1-427	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -C(OH) (CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo)
1-428	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (Thz-5-ilo)
1-429	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -CN-Thz-5-ilo)
1-430	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -COOH-Thz-5-ilo)
1-431	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -Me-Thz-5-ilo)
1-432	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -CF ₃ -Thz-5-ilo)
1-433	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -C(OH) (Me) ₂ -Thz-5-ilo)
1-434	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₂ -C(OH) (CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo)
1-435	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (Pyz-4-ilo)
1-436	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₆ -CN-Py-2-ilo)
1-437	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₆ -COOH-Py-2-ilo)
1-438	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₆ -CF ₃ -Py-2-ilo)
1-439	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₆ -OMe-Py-2-ilo)
1-440	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (₆ -C(OH) (Me) ₂ -Py-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-441	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-C(OH) (CF ₃) ₂ -Py-2-ilo)
1-442	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-443	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
1-444	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-CF ₃ -Py-3-ilo)
1-445	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-446	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-C(OH) (Me) ₂ -Py-3-ilo)
1-447	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (6-C(OH) (CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-448	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-449	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)
1-450	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-CF ₃ -Py-3-ilo)
1-451	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-452	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
1-453	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-C(OH) (CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-454	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
1-455	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
1-456	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-CF ₃)-Py-4-ilo)
1-457	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
1-458	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-4-ilo)
1-459	CHF ₂	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-4-ilo)
1-460	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-461	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
1-462	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
1-463	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
1-464	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-Cl-Ph)
1-465	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
1-466	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-COOH-Ph)
1-467	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-OMe-Ph)
1-468	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
1-469	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-3-ilo)
1-470	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-471	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-472	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-473	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-474	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-475	CHF ₂	cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-476	CHF ₂	cPr	-CH(OH)Ph
1-477	CHF ₂	cPr	-CH(OH)(2-F-Ph)
1-478	CHF ₂	cPr	-CH(OH)(3-F-Ph)
1-479	CHF ₂	cPr	-CH(OH)(4-F-Ph)
1-480	CHF ₂	cPr	-CH(OH) (3,4-diF-Ph)
1-481	CHF ₂	cPr	-CH(OH) (Th-2-ilo)
1-482	CHF ₂	CH ₂ cPr	H
1-483	CHF ₂	CH ₂ cPr	Cl
1-484	CHF ₂	CH ₂ cPr	Br
1-485	CHF ₂	CH ₂ cPr	Me
1-486	CHF ₂	CH ₂ cPr	Et
1-487	CHF ₂	CH ₂ cPr	Pr
1-488	CHF ₂	CH ₂ cPr	iPr
1-489	CHF ₂	CH ₂ cPr	Bu
1-490	CHF ₂	CH ₂ cPr	iBu
1-491	CHF ₂	CH ₂ cPr	Pent.
1-492	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
1-493	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-494	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
1-495	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-496	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CF ₃
1-497	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
1-498	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ Cl
1-499	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OH
1-500	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-501	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-502	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-503	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
1-504	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-505	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-506	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-507	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-508	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-509	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OMe
1-510	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ OMe
1-511	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OEt
1-512	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ OEt
1-513	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OiPr
1-514	CHF ₂	CH ₂ cPr	CH ₂ CH ₂ OiPr
1-515	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-516	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OcBu
1-517	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-518	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ N(Me) ₂
1-519	CHF ₂	CH ₂ cPr	cPr
1-520	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ cPr
1-521	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ cPr(1-OH)
1-522	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ cBu
1-523	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ cBu(1-OH)
1-524	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)cPr
1-525	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)cPr(1-OH)
1-526	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)cBu
1-527	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)cBu(1-OH)
1-528	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr
1-529	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
1-530	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu
1-531	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
1-532	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH=CH ₂
1-533	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH=CHMe
1-534	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C (Me) =CH ₂
1-535	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C (Me) =CHMe
1-536	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH=C (Me) ₂
1-537	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
1-538	CHF ₂	CH ₂ cPr	-C≡CH
1-539	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C≡CH
1-540	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ C≡CMe
1-541	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)CH≡CH ₂
1-542	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)CH≡CHMe

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-543	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)C≡CH
1-544	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)C≡CMe
1-545	CHF ₂	CH ₂ cPr	Ph
1-546	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-F-Ph
1-547	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-F-Ph
1-548	CHF ₂	CH ₂ cPr	2,4-diF-Ph
1-549	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-Cl-Ph
1-550	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-Cl-Ph
1-551	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-CN-Ph
1-552	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-NO ₂ -Ph
1-553	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-COOH-Ph
1-554	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-CF ₃ -Ph
1-555	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-OMe-Ph
1-556	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-OMe-Ph
1-557	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-COOMe-Ph
1-558	CHF ₂	CH ₂ cPr	Th-2-ilo
1-559	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-CN-Th-2-ilo
1-560	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-COOH-Th-2-ilo
1-561	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-Me-Th-2-ilo
1-562	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-CF ₃ -Th-2-ilo
1-563	CHF ₂	CH ₂ cPr	Th-3-ilo
1-564	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-CN-Th-3-ilo
1-565	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-COOH-Th-3-ilo
1-566	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-Me-Th-3-ilo
1-567	CHF ₂	CH ₂ cPr	5-CF ₃ -Th-3-ilo
1-568	CHF ₂	CH ₂ cPr	Thz-4-ilo
1-569	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CN-Thz-4-ilo
1-570	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-COOH-Thz-4-ilo
1-571	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-Me-Thz-4-ilo
1-572	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
1-573	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH)(Me)2-Thz-4-ilo
1-574	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-4-ilo
1-575	CHF ₂	CH ₂ cPr	Thz-5-ilo
1-576	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CN-Thz-5-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-577	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-COOH-Thz-5-ilo
1-578	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-Me-Thz-5-ilo
1-579	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
1-580	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH) (Me)2-Thz-5-ilo
1-581	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-5-ilo
1-582	CHF ₂	CH ₂ cPr	Pyz-4-ilo
1-583	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-CN-Py-2-ilo
1-584	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-COOH-Py-2-ilo
1-585	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-CF ₃ -Py-2-ilo
1-586	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-OMe-Py-2-ilo
1-587	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-C(OH) (Me)2-Py-2-ilo
1-588	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-2-ilo
1-589	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-CN-Py-3-ilo
1-590	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-COOH-Py-3-ilo
1-591	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1-592	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-OMe-Py-3-ilo
1-593	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo
1-594	CHF ₂	CH ₂ cPr	6-C(OH) (CF ₃)2-Py-3-ilo
1-595	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CN-Py-4-ilo
1-596	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-COOH-Py-4-ilo
1-597	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CF ₃ -Py-4-ilo
1-598	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-OMe-Py-4-ilo
1-599	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH) (Me)2-Py-4-ilo
1-600	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo
1-601	CHF ₂	CH ₂ cPr	Bn
1-602	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-F-Bn
1-603	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-F-Bn
1-604	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-F-Bn
1-605	CHF ₂	CH ₂ cPr	2,4-diF-Bn
1-606	CHF ₂	CH ₂ cPr	3,4-diF-Bn
1-607	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-Cl-Bn
1-608	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-Cl-Bn
1-609	CHF ₂	CH ₂ cPr	2-CN-Bn
1-610	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-CN-Bn

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-611	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-COOH-Bn
1-612	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-COOH-Bn
1-613	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-CF ₃ -Bn
1-614	CHF ₂	CH ₂ cPr	4-OMe-Bn
1-615	CHF ₂	CH ₂ cPr	3-COOMe-Bn
1-616	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Th-2-ilo)
1-617	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-CN-Th-2-ilo)
1-618	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-2-ilo)
1-619	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-2-ilo)
1-620	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Th-3-ilo)
1-621	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-CN-Th-3-ilo)
1-622	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-3-ilo)
1-623	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-3-ilo)
1-624	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
1-625	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
1-626	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-4-ilo)
1-627	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH) (Me) ₂ -Thz-4-ilo)
1-628	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo)
1-629	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-5-ilo)
1-630	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-5-ilo)
1-631	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH) (Me) ₂ -Thz-5-ilo)
1-632	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo)
1-633	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-634	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-2-ilo)
1-635	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-636	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-C(OH) (Me) ₂ -Py-2-ilo)
1-637	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo)
1-638	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-639	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
1-640	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-641	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
1-642	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-643	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-644	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-645	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-646	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo)
1-647	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo)
1-648	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
1-649	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
1-650	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
1-651	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo)
1-652	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo)
1-653	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-654	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
1-655	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
1-656	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
1-657	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
1-658	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
1-659	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-660	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-661	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-662	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)Ph
1-663	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)(3-F-Ph)
1-664	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)(4-F-Ph)
1-665	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH(OH)(Th-2-ilo)
1-666	CHF ₂	iPr	H
1-667	CHF ₂	iPr	Cl
1-668	CHF ₂	iPr	Br
1-669	CHF ₂	iPr	Me
1-670	CHF ₂	iPr	Et
1-671	CHF ₂	iPr	Pr
1-672	CHF ₂	iPr	iPr
1-673	CHF ₂	iPr	Bu
1-674	CHF ₂	iPr	iBu
1-675	CHF ₂	iPr	Pent.
1-676	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
1-677	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-678	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-679	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-680	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CF ₃
1-681	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
1-682	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ Cl
1-683	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OH
1-684	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-685	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-686	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-687	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
1-688	CHF ₂	iPr	CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-689	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-690	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-691	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-692	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-693	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OMe
1-694	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ OMe
1-695	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OEt
1-696	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ OEt
1-697	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OiPr
1-698	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ OiPr
1-699	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-700	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OcBu
1-701	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-702	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (Me) ₂
1-703	CHF ₂	iPr	cPr
1-704	CHF ₂	iPr	-CH ₂ cPr
1-705	CHF ₂	iPr	-CH ₂ cPr(1-OH)
1-706	CHF ₂	iPr	-CH ₂ cBu
1-707	CHF ₂	iPr	-CH ₂ cBu(1-OH)
1-708	CHF ₂	iPr	-CH(OH)cPr
1-709	CHF ₂	iPr	-CH(OH)cPr(1-OH)
1-710	CHF ₂	iPr	-CH(OH)cBu
1-711	CHF ₂	iPr	-CH(OH)cBu(1-OH)
1-712	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ cPr

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-713	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
1-714	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ cBu
1-715	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
1-716	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH=CH ₂
1-717	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH=CHMe
1-718	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C (Me) =CH ₂
1-719	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C(Me)=CHMe
1-720	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH=C (Me) ₂
1-721	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C (Me) =C (Me) ₂
1-722	CHF ₂	iPr	-C≡CH
1-723	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C≡CH
1-724	CHF ₂	iPr	-CH ₂ C≡CMe
1-725	CHF ₂	iPr	-CH(OH)CH=CH ₂
1-726	CHF ₂	iPr	-CH(OH)CH=CHMe
1-727	CHF ₂	iPr	-CH(OH)C≡CH
1-728	CHF ₂	iPr	-CH(OH)C≡CMe
1-729	CHF ₂	iPr	Ph
1-730	CHF ₂	iPr	2-F-Ph
1-731	CHF ₂	iPr	4-F-Ph
1-732	CHF ₂	iPr	_{2,4} -diF-Ph
1-733	CHF ₂	iPr	2-Cl-Ph
1-734	CHF ₂	iPr	4-Cl-Ph
1-735	CHF ₂	iPr	4-CN-Ph
1-736	CHF ₂	iPr	4-NO ₂ -Ph
1-737	CHF ₂	iPr	4-COOH-Ph
1-738	CHF ₂	iPr	4-CF ₃ -Ph
1-739	CHF ₂	iPr	3-OMe-Ph
1-740	CHF ₂	iPr	4-OMe-Ph
1-741	CHF ₂	iPr	4-COOMe-Ph
1-742	CHF ₂	iPr	Th-2-ilo
1-743	CHF ₂	iPr	5-CN-Th-2-ilo
1-744	CHF ₂	iPr	5-COOH-Th-2-ilo
1-745	CHF ₂	iPr	5-Me-Th-2-ilo
1-746	CHF ₂	iPr	5-CF ₃ -Th-2-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-747	CHF ₂	iPr	Th-3-ilo
1-748	CHF ₂	iPr	5-CN-Th-3-ilo
1-749	CHF ₂	iPr	5-COOH-Th-3-ilo
1-750	CHF ₂	iPr	5-Me-Th-3-ilo
1-751	CHF ₂	iPr	5-CF ₃ -Th-3-ilo
1-752	CHF ₂	iPr	Thz-4-ilo
1-753	CHF ₂	iPr	2-CN-Thz-4-ilo
1-754	CHF ₂	iPr	2-COOH-Thz-4-ilo
1-755	CHF ₂	iPr	2-Me-Thz-4-ilo
1-756	CHF ₂	iPr	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
1-757	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo
1-758	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo
1-759	CHF ₂	iPr	Thz-5-ilo
1-760	CHF ₂	iPr	2-CN-Thz-5-ilo
1-761	CHF ₂	iPr	2-COOH-Thz-5-ilo
1-762	CHF ₂	iPr	2-Me-Thz-5-ilo
1-763	CHF ₂	iPr	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
1-764	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo
1-765	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo
1-766	CHF ₂	iPr	Pyz-4-ilo
1-767	CHF ₂	iPr	6-CN-Py-2-ilo
1-768	CHF ₂	iPr	6-COOH-Py-2-ilo
1-769	CHF ₂	iPr	6-CF ₃ -Py-2-ilo
1-770	CHF ₂	iPr	6-OMe-Py-2-ilo
1-771	CHF ₂	iPr	6-C(OH)(Me) ₂ -Py-2-ilo
1-772	CHF ₂	iPr	6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo
1-773	CHF ₂	iPr	6-CN-Py-3-ilo
1-774	CHF ₂	iPr	6-COOH-Py-3-ilo
1-775	CHF ₂	iPr	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1-776	CHF ₂	iPr	6-OMe-Py-3-ilo
1-777	CHF ₂	iPr	6-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo
1-778	CHF ₂	iPr	6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo
1-779	CHF ₂	iPr	2-CN-Py-4-ilo
1-780	CHF ₂	iPr	2-COOH-Py-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-781	CHF ₂	iPr	2-CF ₃ -Py-4-ilo
1-782	CHF ₂	iPr	2-OMe-Py-4-ilo
1-783	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Py-4-ilo
1-784	CHF ₂	iPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-4-ilo
1-785	CHF ₂	iPr	Bn
1-786	CHF ₂	iPr	2-F-Bn
1-787	CHF ₂	iPr	3-F-Bn
1-788	CHF ₂	iPr	4-F-Bn
1-789	CHF ₂	iPr	_{2,4} -diF-Bn
1-790	CHF ₂	iPr	_{3,4} -diF-Bn
1-791	CHF ₂	iPr	2-Cl-Bn
1-792	CHF ₂	iPr	3-Cl-Bn
1-793	CHF ₂	iPr	2-CN-Bn
1-794	CHF ₂	iPr	3-CN-Bn
1-795	CHF ₂	iPr	3-COOH-Bn
1-796	CHF ₂	iPr	4-COOH-Bn
1-797	CHF ₂	iPr	3-CF ₃ -Bn
1-798	CHF ₂	iPr	4-OMe-Bn
1-799	CHF ₂	iPr	3-COOMe-Bn
1-800	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (Th-2-ilo)
1-801	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-CN-Th-2-ilo)
1-802	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-2-ilo)
1-803	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-2-ilo)
1-804	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (Th-3-ilo)
1-805	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-CN-Th-3-ilo)
1-806	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-3-ilo)
1-807	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-3-ilo)
1-808	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
1-809	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
1-810	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-4-ilo)
1-811	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo)
1-812	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo)
1-813	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-5-ilo)
1-814	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-5-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-815	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Thz-5-ilo)
1-816	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo)
1-817	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-818	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-2-ilo)
1-819	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-820	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-C(OH)(Me)2-Py-2-ilo)
1-821	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo)
1-822	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-823	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
1-824	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-825	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo)
1-826	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-827	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-828	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)
1-829	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-830	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo)
1-831	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-832	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
1-833	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
1-834	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
1-835	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo)
1-836	CHF ₂	iPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-4-ilo)
1-837	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-838	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
1-839	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
1-840	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
1-841	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
1-842	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
1-843	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-844	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-845	CHF ₂	iPr	-CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-846	CHF ₂	iPr	-CH(OH)Ph
1-847	CHF ₂	iPr	-CH(OH)(3-F-Ph)
1-848	CHF ₂	iPr	-CH(OH)(4-F-Ph)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-849	CHF ₂	iPr	-CH(OH)(Th-2-ilo)
1-850	CHF ₂	cBu	H
1-851	CHF ₂	cBu	Cl
1-852	CHF ₂	cBu	Br
1-853	CHF ₂	cBu	Me
1-854	CHF ₂	cBu	Et
1-855	CHF ₂	cBu	Pr
1-856	CHF ₂	cBu	iPr
1-857	CHF ₂	cBu	Bu
1-858	CHF ₂	cBu	iBu
1-859	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OH
1-860	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OMe
1-861	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OEt
1-862	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OiPr
1-863	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-864	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OcBu
1-865	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-866	CHF ₂	cBu	-CH=N(Me) ₂
1-867	CHF ₂	cBu	cPr
1-868	CHF ₂	cBu	-CH ₂ cPr
1-869	CHF ₂	cBu	-C≡CH
1-870	CHF ₂	cBu	Ph
1-871	CHF ₂	cBu	Pyz-4-ilo
1-872	CHF ₂	cBu	Bn
1-873	CHF ₂	cBu	2-F-Bn
1-874	CHF ₂	cBu	3-F-Bn
1-875	CHF ₂	cBu	4-F-Bn
1-876	CHF ₂	cBu	2-CN-Bn
1-877	CHF ₂	cBu	3-CN-Bn
1-878	CHF ₂	cBu	3-COOH-Bn
1-879	CHF ₂	cBu	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-880	CHF ₂	cBu	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-881	CHF ₂	cBu	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-882	CHF ₂	cBu	-CH(OH)Ph

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-883	CHF ₂	cPent	H
1-884	CHF ₂	cPent	Cl
1-885	CHF ₂	cPent	Br
1-886	CHF ₂	cPent	Me
1-887	CHF ₂	cPent	Et
1-888	CHF ₂	cPent	Pr
1-889	CHF ₂	cPent	iPr
1-890	CHF ₂	cPent	Bu
1-891	CHF ₂	cPent	iBu
1-892	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OH
1-893	CHF ₂	cPent -	-CH ₂ OMe
1-894	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OEt
1-895	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OiPr
1-896	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-897	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OcBu
1-898	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-899	CHF ₂	cPent	-CH ₂ N(Me) ₂
1-900	CHF ₂	cPent	cPr
1-901	CHF ₂	cPent	-CH ₂ cPr
1-902	CHF ₂	cPent	-C≡CH
1-903	CHF ₂	cPent	Ph
1-904	CHF ₂	cPent	Pyz-4-ilo
1-905	CHF ₂	cPent	Bn
1-906	CHF ₂	cPent	2-F-Bn
1-907	CHF ₂	cPent	3-F-Bn
1-908	CHF ₂	cPent	4-F-Bn
1-909	CHF ₂	cPent	2-CN-Bn
1-910	CHF ₂	cPent	3-CN-Bn
1-911	CHF ₂	cPent	3-COOH-Bn
1-912	CHF ₂	cPent	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-913	CHF ₂	cPent	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-914	CHF ₂	cPent	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-915	CHF ₂	cPent	-CH(OH)Ph
1-916	CH ₃	cPr	H

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-917	CH ₃	cPr	Cl
1-918	CH ₃	cPr	Br
1-919	CH ₃	cPr	Me
1-920	CH ₃	cPr	Et
1-921	CH ₃	cPr	Pr
1-922	CH ₃	cPr	iPr
1-923	CH ₃	cPr	Bu
1-924	CH ₃	cPr	iBu
1-925	CH ₃	cPr	Pent
1-926	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
1-927	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-928	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
1-929	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-930	CH ₃	cPr	-CH ₂ CF ₃
1-931	CH ₃	cPr	-CH ₂ CHCF ₃
1-932	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ Cl
1-933	CH ₃	cPr	-CH ₂ OH
1-934	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-935	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-936	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-937	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
1-938	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-939	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-940	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-941	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-942	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-943	CH ₃	cPr	-CH ₂ OMe
1-944	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ OMe
1-945	CH ₃	cPr	-CH ₂ OEt
1-946	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ OEt
1-947	CH ₃	cPr	-CH ₂ OiPr
1-948	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ OiPr
1-949	CH ₃	cPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-950	CH ₃	cPr	-CH ₂ OcHu

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-951	CH ₃	cPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-952	CH ₃	cPr	CH ₂ N(Me) ₂
1-953	CH ₃	cPr	cPr
1-954	CH ₃	cPr	-CH ₂ cPr
1-955	CH ₃	cPr	-CH ₂ cPr(1-OH)
1-956	CH ₃	cPr	-CH ₂ cBu
1-957	CH ₃	cPr	-CH ₂ cBu(1-OH)
1-958	CH ₃	cPr	-CH(OH)cPr
1-959	CH ₃	cPr	-CH(OH)cPr(1-OH)
1-960	CH ₃	cPr	-CH(OH)cHu
1-961	CH ₃	cPr	-CH(OH)cBu(1-OH)
1-962	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr
1-963	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
1-964	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu
1-965	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
1-966	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH=CH ₂
1-967	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH=CHMe
1-968	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(Me)=CH ₂
1-969	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(Me)=CHMe
1-970	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
1-971	CH ₃	cPr	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
1-972	CH ₃	cPr	-C≡CH
1-973	CH ₃	cPr	-CH ₂ ≡CH
1-974	CH ₃	cPr	-CH ₂ C≡CMe
1-975	CH ₃	cPr	-CH(OH)CH=CH ₂
1-976	CH ₃	cPr	-CH(OH)CH=CHMe
1-977	CH ₃	cPr	-CH(OH)C≡CH
1-978	CH ₃	cPr	-CH(OH)C≡CMe
1-979	CH ₃	cPr	Ph
1-980	CH ₃	cPr	2-F-Ph
1-981	CH ₃	cPr	4-F-Ph
1-982	CH ₃	cPr	2,4-diF-Ph
1-983	CH ₃	cPr	2-Cl-Ph
1-984	CH ₃	cPr	4-Cl-Ph

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-985	CH ₃	cPr	4-CN-Ph
1-986	CH ₃	cPr	4-NO ₂ -Ph
1-987	CH ₃	cPr	4-COOH-Ph
1-988	CH ₃	cPr	4-CF ₃ -Ph
1-989	CH ₃	cPr	3-OMe-Ph
1-990	CH ₃	cPr	4-OMe-Ph
1-991	CH ₃	cPr	4-COOMe-Ph
1-992	CH ₃	cPr	Th-2-ilo
1-993	CH ₃	cPr	5-CN-Th-2-ilo
1-994	CH ₃	cPr	5-COOH-Th-2-ilo
1-995	CH ₃	cPr	5-Me-Th-2-ilo
1-996	CH ₃	cPr	5-CF ₃ -Th-2-ilo
1-997	CH ₃	cPr	Th-3-ilo
1-998	CH ₃	cPr	5-CN-Th-3-ilo
1-999	CH ₃	cPr	5-COOH-Th-3-ilo
1-1000	CH ₃	cPr	5-Me-Th-3-ilo
1-1001	CH ₃	cPr	5-CF ₃ -Th-3-ilo
1-1002	CH ₃	cPr	Thz-4-ilo
1-1003	CH ₃	cPr	2-CN-Thz-4-ilo
1-1004	CH ₃	cPr	2-COOH-Thz-4-ilo
1-1005	CH ₃	cPr	2-Me-Thz-4-ilo
1-1006	CH ₃	cPr	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
1-1007	CH ₃	cPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo
1-1008	CH ₃	cPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo
1-1009	CH ₃	cPr	Thz-5-ilo
1-1010	CH ₃	cPr	2-CN-Thz-5-ilo
1-1011	CH ₃	cPr	2-COOH-Thz-5-ilo
1-1012	CH ₃	cPr	2-Me-Thz-5-ilo
1-1013	CH ₃	cPr	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
1-1014	CH ₃	cPr	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo
1-1015	CH ₃	cPr	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo
1-1016	CH ₃	cPr	Pyz-4-ilo
1-1017	CH ₃	cPr	6-CN-Py-2-ilo
1-1018	CH ₃	cPr	6-COOH-Py-2-ilo

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1019	CH ₃	cPr	6-CF ₃ -Py-2-ilo
1-1020	CH ₃	cPr	6-OMe-Py-2-ilo
1-1021	CH ₃	cPr	6-C(OH)(Me)2-Py-2-ilo
1-1022	CH ₃	cPr	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-2-ilo
1-1023	CH ₃	cPr	6-CN-Py-3-ilo
1-1024	CH ₃	cPr	6-COOH-Py-3-ilo
1-1025	CH ₃	cPr	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1-1026	CH ₃	cPr	6-OMe-Py-3-ilo
1-1027	CH ₃	cPr	6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo
1-1028	CH ₃	cPr	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo
1-1029	CH ₃	cPr	2-CN-Py-4-ilo
1-1030	CH ₃	cPr	2-COOH-Py-4-ilo
1-1031	CH ₃	cPr	2-CF ₃ -Py-4-ilo
1-1032	CH ₃	cPr	2-OMe-Py-4-ilo
1-1033	CH ₃	cPr	2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo
1-1034	CH ₃	cPr	2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo
1-1035	CH ₃	cPr	Bn
1-1036	CH ₃	cPr	2-F-Bn
1-1037	CH ₃	cPr	3-F-Bn
1-1038	CH ₃	cPr	4-F-Bn
1-1039	CH ₃	cPr	2,4-diF-Bn
1-1040	CH ₃	cPr	3,4-diF-Bn
1-1041	CH ₃	cPr	2-Cl-Bn
1-1042	CH ₃	cPr	3-Cl-Bn
1-1043	CH ₃	cPr	2-CN-Bn
1-1044	CH ₃	cPr	3-CN-Bn
1-1045	CH ₃	cPr	3-COOH-Bn
1-1046	CH ₃	cPr	4-COOH-Bn
1-1047	CH ₃	cPr	3-CF ₃ -Bn
1-1048	CH ₃	cPr	4-OMe-Bn
1-1049	CH ₃	cPr	3-COOMe-Bn
1-1050	CH ₃	cPr	-CH ₂ (Th-2-ilo)
1-1051	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-CN-Th-2-ilo)
1-1052	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1053	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-2-ilo)
1-1054	CH ₃	cPr	-CH ₂ (Th-3-ilo)
1-1055	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-CN-Th-3-ilo)
1-1056	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-COOH-Th-3-ilo)
1-1057	CH ₃	cPr	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-3-ilo)
1-1058	CH ₃	cPr	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
1-1059	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
1-1060	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-4-ilo)
1-1061	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo)
1-1062	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo)
1-1063	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-5-ilo)
1-1064	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Thz-5-ilo)
1-1065	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo)
1-1066	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo)
1-1067	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-1068	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-2-ilo)
1-1069	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-1070	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(Me) ₂ -Py-2-ilo)
1-1071	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo)
1-1072	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-1073	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
1-1074	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-1075	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
1-1076	CH ₃	cPr	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-1077	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-1078	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)
1-1079	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-1080	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
1-1081	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
1-1082	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
1-1083	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
1-1084	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
1-1085	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-4-ilo)
1-1086	CH ₃	cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-4-ilo)

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1087	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-1088	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
1-1089	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
1-1090	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
1-1091	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
1-1092	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
1-1093	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
1-1094	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
1-1095	CH ₃	cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
1-1096	CH ₃	cPr	-CH(OH)Ph
1-1097	CH ₃	cPr	-CH(OH)(3-F-Ph)
1-1098	CH ₃	cPr	-CH(OH)(4-F-Ph)
1-1099	CH ₃	cPr	-CH(OH)(Th-2-ilo)
1-1100	CH ₃	CH ₂ cPr	H
1-1101	CH ₃	CH ₂ cPr	Cl
1-1102	CH ₃	CH ₂ cPr	Br
1-1103	CH ₃	CH ₂ cPr	Me
1-1104	CH ₃	CH ₂ cPr	Et
1-1105	CH ₃	CH ₂ cPr	Pr
1-1106	CH ₃	CH ₂ cPr	iPr
1-1107	CH ₃	CH ₂ cPr	Bu
1-1108	CH ₃	CH ₂ cPr	iBu
1-1109	CH ₃	CH ₂ cPr	Pent
1-1110	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH (Me) ₂
1-1111	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-1112	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
1-1113	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CF ₃
1-1114	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ Cl
1-1115	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OH
1-1116	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
1-1117	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
1-1118	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
1-1119	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
1-1120	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OMe

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1121	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ OMe
1-1122	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OEt
1-1123	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ OEt
1-1124	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OiPr
1-1125	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ OiPr
1-1126	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-1127	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OcBu
1-1128	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-1129	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ N(Me) ₂
1-1130	CH ₃	CH ₂ cPr	cPr
1-1131	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ cPr
1-1132	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ cPr(1-OH)
1-1133	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ cBu
1-1134	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH(OH)cPr
1-1135	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr
1-1136	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
1-1137	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH=CH ₂
1-1138	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(Me)=CH ₂
1-1139	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
1-1140	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
1-1141	CH ₃	CH ₂ cPr	-C≡CH
1-1142	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C≡CH
1-1143	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ C≡CMe
1-1144	CH ₃	CH ₂ cPr	Ph
1-1145	CH ₃	CH ₂ cPr	2-F-Ph
1-1146	CH ₃	CH ₂ cPr	4-F-Ph
1-1147	CH ₃	CH ₂ cPr	4-CN-Ph
1-1148	CH ₃	CH ₂ cPr	4-COOH-Ph
1-1149	CH ₃	CH ₂ cPr	4-CF ₃ -Ph
1-1150	CH ₃	CH ₂ cPr	3-OMe-Ph
1-1151	CH ₃	CH ₂ cPr	4-OMe-Ph
1-1152	CH ₃	CH ₂ cPr	Th-2-ilo
1-1153	CH ₃	CH ₂ cPr	Th-3-ilo
1-1154	CH ₃	CH ₂ cPr	Thz-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1155	CH ₃	CH ₂ cPr	Thz-5-ilo
1-1156	CH ₃	CH ₂ cPr	Pyz-4-ilo
1-1157	CH ₃	CH ₂ cPr	6-OMe-Py-2-ilo
1-1158	CH ₃	CH ₂ cPr	6-OMe-Py-3-ilo
1-1159	CH ₃	CH ₂ cPr	2-OMe-Py-4-ilo
1-1160	CH ₃	CH ₂ cPr	Bn
1-1161	CH ₃	CH ₂ cPr	2-F-Bn
1-1162	CH ₃	CH ₂ cPr	3-F-Bn
1-1163	CH ₃	CH ₂ cPr	4-F-Bn
1-1164	CH ₃	CH ₂ cPr	<i>2,4</i> -diF-Bn
1-1165	CH ₃	CH ₂ cPr	2-Cl-Bn
1-1166	CH ₃	CH ₂ cPr	2-CN-Bn
1-1167	CH ₃	CH ₂ cPr	3-CN-Bn
1-1168	CH ₃	CH ₂ cPr	3-COOH-Bn
1-1169	CH ₃	CH ₂ cPr	4-OMe-Bn
1-1170	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Th-2-ilo)
1-1171	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Th-3-ilo)
1-1172	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
1-1173	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
1-1174	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-4-ilo)
1-1175	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Th-4-ilo)
1-1176	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-5-ilo)
1-1177	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Th-5-ilo)
1-1178	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-1179	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-1180	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
1-1181	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
1-1182	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-1183	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
1-1184	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
1-1185	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
1-1186	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
1-1187	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH(OH)Ph
1-1188	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH(OH)(3-F-Ph)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1189	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH(OH)(4-F-Ph)
1-1190	CH ₃	iPr	H
1-1191	CH ₃	iPr	Cl
1-1192	CH ₃	iPr	Br
1-1193	CH ₃	iPr	Me
1-1194	CH ₃	iPr	Et
1-1195	CH ₃	iPr	Pr
1-1196	CH ₃	iPr	iPr
1-1197	CH ₃	iPr	Bu
1-1198	CH ₃	iPr	iBu
1-1199	CH ₃	iPr	-CH ₂ OH
1-1200	CH ₃	iPr	-CH ₂ OMe
1-1201	CH ₃	iPr	-CH ₂ OEt
1-1202	CH ₃	iPr	-CH ₂ OiPr
1-1203	CH ₃	iPr	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-1204	CH ₃	iPr	-CH ₂ OcBu
1-1205	CH ₃	iPr	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-1206	CH ₃	iPr	-CH ₂ N(Me) ₂
1-1207	CH ₃	iPr	cPr
1-1208	CH ₃	iPr	-CH ₂ cPr
1-1209	CH ₃	iPr	-C≡CH
1-1210	CH ₃	iPr	Ph
1-1211	CH ₃	iPr	Pyz-4-ilo
1-1212	CH ₃	iPr	Bn
1-1213	CH ₃	iPr	2-F-Bn
1-1214	CH ₃	iPr	3-F-Bn
1-1215	CH ₃	iPr	4-F-Bn
1-1216	CH ₃	iPr	2-CN-Bn
1-1217	CH ₃	iPr	3-CN-Bn
1-1218	CH ₃	iPr	3-COOH-Bn
1-1219	CH ₃	iPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-1220	CH ₃	iPr	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-1221	CH ₃	iPr	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-1222	CH ₃	iPr	-CH(OH)Ph

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1223	CH ₃	cBu	H
1-1224	CH ₃	cBu	Cl
1-1225	CH ₃	cBu	Br
1-1226	CH ₃	cBu	Me
1-1227	CH ₃	cBu	Et
1-1228	CH ₃	cBu	Pr
1-1229	CH ₃	cBu	iPr
1-1230	CH ₃	cBu	Bu
1-1231	CH ₃	cBu	iBu
1-1232	CH ₃	cBu	-CH ₂ OH
1-1233	CH ₃	cBu	-CH ₂ OMe
1-1234	CH ₃	cBu	-CH ₂ OEt
1-1235	CH ₃	cBu	-CH ₂ OiPr
1-1236	CH ₃	cBu	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-1237	CH ₃	cBu	-CH ₂ OcBu
1-1238	CH ₃	cBu	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-1239	CH ₃	cBu	-CH ₂ N(Me) ₂
1-1240	CH ₃	cBu	cPr
1-1241	CH ₃	cBu	-CH ₂ cPr
1-1242	CH ₃	cBu	-C≡CH
1-1243	CH ₃	cBu	Ph
1-1244	CH ₃	cBu	Pyz-4-ilo
1-1245	CH ₃	cBu	Bn
1-1246	CH ₃	cBu	2-F-Bn
1-1247	CH ₃	cBu	3-F-Bn
1-1248	CH ₃	cBu	4-F-Hn
1-1249	CH ₃	cBu	2-CN-Bn
1-1250	CH ₃	cBu	3-CN-Bn
1-1251	CH ₃	cBu	3-COOH-Bn
1-1252	CH ₃	cBu	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-1253	CH ₃	cBu	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-1254	CH ₃	cBu	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-1255	CH ₃	cBu	-CH(OH)Ph
1-1256	CH ₃	cPent	H

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1257	CH ₃	cPent	Cl
1-1258	CH ₃	cPent	Br
1-1259	CH ₃	cPent	Me
1-1260	CH ₃	cPent	Et
1-1261	CH ₃	cPent	Pr
1-1262	CH ₃	cPent	iPr
1-1263	CH ₃	cPent	Bu
1-1264	CH ₃	cPent	iBu
1-1265	CH ₃	cPent	-CH ₂ OH
1-1266	CH ₃	cPent	-CH ₂ OMe
1-1267	CH ₃	cPent	-CH ₂ OEt
1-1268	CH ₃	cPent	-CH ₂ OiPr
1-1269	CH ₃	cPent	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
1-1270	CH ₃	cPent	-CH ₂ OcBu
1-1271	CH ₃	cPent	-CH ₂ OCH ₂ cPr
1-1272	CH ₃	cPent	-CH ₂ N(Me) ₂
1-1273	CH ₃	cPent	cPr
1-1274	CH ₃	cPent	-CH ₂ cPr
1-1275	CH ₃	cPent	-C≡CH
1-1276	CH ₃	cPent	Ph
1-1277	CH ₃	cPent	Pyz-4-ilo
1-1278	CH ₃	cPent	Bn
1-1279	CH ₃	cPent	2-F-Bn
1-1280	CH ₃	cPent	3-F-Bn
1-1281	CH ₃	cPent	4-F-Bn
1-1282	CH ₃	cPent	2-CN-Bn
1-1283	CH ₃	cPent	3-CN-Bn
1-1284	CH ₃	cPent	3-COOH-Bn
1-1285	CH ₃	cPent	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
1-1286	CH ₃	cPent	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
1-1287	CH ₃	cPent	-CH ₂ CH ₂ Ph
1-1288	CH ₃	cPent	-CH(OH)
1-1289	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OiBu
1-1290	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OiBu

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1291	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OiBu
1-1292	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OiBu
1-1293	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OiBu
1-1294	CH ₃	cPr	-CH ₂ OiBu
1-1295	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OiBu
1-1296	CH ₃	iPr	-CH ₂ OiBu
1-1297	CH ₃	cBu	-CH ₂ OiBu
1-1298	CH ₃	cPent	-CH ₂ OiBu
1-1299	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OsBu
1-1300	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OsBu
1-1301	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OsBu
1-1302	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OsBu
1-1303	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OsBu
1-1304	CH ₃	cPr	-CH ₂ OsBu
1-1305	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OsBu
1-1306	CH ₃	iPr	-CH ₂ OsBu
1-1307	CH ₃	cBu	-CH ₂ OsBu
1-1308	CH ₃	cPent	-CH ₂ OsBu
1-1309	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OtBu
1-1310	CHF ₂	CH ₂ cPr	CH ₂ OtBu
1-1311	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OtBu
1-1312	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OtBu
1-1313	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OtBu
1-1314	CH ₃	cPr	-CH ₂ OtBu
1-1315	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OtBu
1-1316	CH ₃	iPr	-CH ₂ OtBu
1-1317	CH ₃	cBu	-CH ₂ OtBu
1-1318	CH ₃	cPent	-CH ₂ OtBu
1-1319	CHF ₂	cPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1320	CHF ₂	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1321	CHF ₂	iPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1322	CHF ₂	cBu	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1323	CHF ₂	cPent	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1324	CH ₃	cPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ²	R ⁴
1-1325	CH ₃	CH ₂ cPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1326	CH ₃	iPr	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1327	CH ₃	cBu	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂
1-1328	CH ₃	cPent	-CH ₂ OCH(CH ₂ CH ₃) ₂

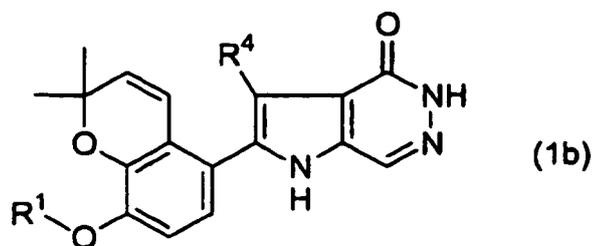


Tabla 2

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-1	CHF ₂	H
2-2	CHF ₂	Cl
2-3	CHF ₂	Br
2-4	CHF ₂	Me
2-5	CHF ₂	Et
2-6	CHF ₂	Pr
2-7	CHF ₂	iPr
2-8	CHF ₂	Bu
2-9	CHF ₂	iBu
2-10	CHF ₂	Pent
2-11	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
2-12	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-13	CHF ₂	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
2-14	CHF ₂	CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
2-15	CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
2-16	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
2-17	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Cl
2-18	CHF ₂	-CH ₂ OH
2-19	CHF ₂	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
2-20	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-21	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
2-22	CHF ₂	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
2-23	CHF ₂	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
2-24	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
2-25	CHF ₂	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
2-26	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
2-27	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
2-28	CHF ₂	-CH ₂ OMe
2-29	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OMe
2-30	CHF ₂	-CH ₂ OEt
2-31	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OEt
2-32	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
2-33	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OiPr
2-34	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
2-35	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
2-36	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
2-37	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
2-38	CHF ₂	cPr
2-39	CHF ₂	-CH ₂ cPr
2-40	CHF ₂	-CH ₂ cPr(1-OH)
2-41	CHF ₂	-CH ₂ cBu
2-42	CHF ₂	-CH ₂ cBu(1-OH)
2-43	CHF ₂	-CH(OH)cPr
2-44	CHF ₂	-CH(OH)cPr(1-OH)
2-45	CHF ₂	-CH(OH)cBu
2-46	CHF ₂	-CH(OH)cBu(1-OH)
2-47	CHF ₂	CH ₂ CH ₂ cPr
2-48	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
2-49	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cBu
2-50	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
2-51	CHF ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
2-52	CHF ₂	-CH ₂ CH=CHMe
2-53	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=CH ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-54	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=CHMe
2-55	CHF ₂	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
2-56	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
2-57	CHF ₂	-C≡CH
2-58	CHF ₂	-CH ₂ C≡CH
2-59	CHF ₂	-CH ₂ C≡CMe
2-60	CHF ₂	-CH(OH)CH=CH ₂
2-61	CHF ₂	-CH(OH)CH=CHMe
2-62	CHF ₂	-CH(OH)C≡CH
2-63	CHF ₂	-CH(OH)C≡CMe
2-64	CHF ₂	Ph
2-65	CHF ₂	2-F-Ph
2-66	CHF ₂	4-F-Ph
2-67	CHF ₂	2,4-diF-Ph
2-68	CHF ₂	2-Cl-Ph
2-69	CHF ₂	4-Cl-Ph
2-70	CHF ₂	4-CN-Ph
2-71	CHF ₂	4-NO ₂ -Ph
2-72	CHF ₂	4-COOH-Ph
2-73	CHF ₂	4-CF ₃ -Ph
2-74	CHF ₂	3-OMe-Ph
2-75	CHF ₂	4-OMe-Ph
2-76	CHF ₂	4-COOMe-Ph
2-77	CHF ₂	Th-2-ilo
2-78	CHF ₂	5-CN-Th-2-ilo
2-79	CHF ₂	5-COOH-Th-2-ilo
2-80	CHF ₂	5-Me-Th-2-ilo
2-81	CHF ₂	5-CF ₃ -Th-2-ilo
2-82	CHF ₂	Th-3-ilo
2-83	CHF ₂	5-CN-Th-3-ilo
2-84	CHF ₂	5-COOH-Th-3-ilo
2-85	CHF ₂	5-Me-Th-3-ilo
2-86	CHF ₂	5-CF ₃ -Th-3-ilo
2-87	CHF ₂	Thz-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-88	CHF ₂	2-CN-Thz-4-ilo
2-89	CHF ₂	2-COOH-Thz-4-ilo
2-90	CHF ₂	2-Me-Thz-4-ilo
2-91	CHF ₂	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
2-92	CHF ₂	2-C(OH)(Me)2-Thz-4-ilo
2-93	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-4-ilo
2-94	CHF ₃	Thz-5-ilo
2-95	CHF ₂	2-CN-Thz-5-ilo
2-96	CHF ₂	2-COOH-Thz-5-ilo
2-97	CHF ₂	2-Me-Thz-5-ilo
2-98	CHF ₂	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
2-99	CHF ₂	2-C(OH)(Me)2-Thz-5-ilo
2-100	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-5-ilo
2-101	CHF ₂	Pyz-4-ilo
2-102	CHF ₂	6-CN-Py-2-ilo
2-103	CHF ₂	6-COOH-Py-2-ilo
2-104	CHF ₂	6-CF ₃ -Py-2-ilo
2-105	CHF ₂	6-OMe-Py-2-ilo
2-106	CHF ₂	6-C(OH)(Me)2-Py-2-ilo
2-107	CHF ₂	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-2-ilo
2-108	CHF ₂	6-CN-Py-3-ilo
2-109	CHF ₂	6-COOH-Py-3-ilo
2-110	CHF ₂	6-CF ₃ -Py-3-ilo
2-111	CHF ₂	6-OMe-Py-3-ilo
2-112	CHF ₂	6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo
2-113	CHF ₂	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo
2-114	CHF ₂	2-CN-Py-4-ilo
2-115	CHF ₂	2-COOH-Py-4-ilo
2-116	CHF ₂	2-CF ₃ -Py-4-ilo
2-117	CHF ₂	2-OMe-Py-4-ilo
2-118	CHF ₂	2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo
2-119	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo
2-120	CHF ₂	Bn
2-121	CHF ₂	2-F-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-122	CHF ₂	3-F-Bn
2-123	CHF ₂	4-F-Bn
2-124	CHF ₂	2,4-diF-Bn
2-125	CHF ₂	3,4-diF-Bn
2-126	CHF ₂	2-Cl-Bn
2-127	CHF ₂	3-Cl-Bn
2-128	CHF ₂	2-CN-Bn
2-129	CHF ₂	3-CN-Bn
2-130	CHF ₂	3-COOH-Bn
2-131	CHF ₂	4-COOH-Bn
2-132	CHF ₂	3-CF ₃ -Bn
2-133	CHF ₂	4-OMe-Bn
2-134	CHF ₂	3-COOMe-Bn
2-135	CHF ₂	-CH ₂ (Th-2-ilo)
2-136	CHF ₂	-CH ₂ (5-CN-Th-2-ilo)
2-137	CHF ₂	-CH ₂ (5-COOH-Th-2-ilo)
2-138	CHF ₂	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-2-ilo)
2-139	CHF ₂	-CH ₂ (Th-3-ilo)
2-140	CHF ₂	-CH ₂ (5-CN-Th-3-ilo)
2-141	CHF ₂	-CH ₂ (5-COOH-Th-3-ilo)
2-142	CHF ₂	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-3-ilo)
2-143	CHF ₂	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
2-144	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
2-145	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Thz-4-ilo)
2-146	CHF ₂	CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Thz-4-ilo)
2-147	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-4-ilo)
2-148	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Thz-5-ilo)
2-149	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Thz-5-ilo)
2-150	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Thz-5-ilo)
2-151	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Thz-5-ilo)
2-152	CHF ₂	-CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
2-153	CHF ₂	-CH ₂ (6-COOH-Py-2-ilo)
2-154	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
2-155	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(Me)2-Py-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-156	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃)2-Py-2-ilo)
2-157	CHF ₂	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
2-158	CHF ₂	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
2-159	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
2-160	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo)
2-161	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo)
2-162	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
2-163	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)
2-164	CHF ₂	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
2-165	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo)
2-166	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo)
2-167	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
2-168	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
2-169	CHF ₂	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
2-170	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo)
2-171	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo)
2-172	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
2-173	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
2-174	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
2-175	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
2-176	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
2-177	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
2-178	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
2-179	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
2-180	CHF ₂	CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
2-181	CHF ₂	-CH(OH)Ph
2-182	CHF ₂	-CH(OH)(3-F-Ph)
2-183	CHF ₂	-CH(OH)(4-F-Ph)
2-184	CHF ₂	-CH(OH)(Th-2-ilo)
2-185	CH ₃	H
2-186	CH ₃	Cl
2-187	CH ₃	Br
2-188	CH ₃	Me
2-189	CH ₃	Et

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-190	CH ₃	Pr
2-191	CH ₃	iPr
2-192	CH ₃	Bu
2-193	CH ₃	iBu
2-194	CH ₃	Pent
2-195	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
2-196	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-197	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
2-198	CH ₃	-CH ₂ CF ₃
2-199	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl
2-200	CH ₃	-CH ₂ OH
2-201	CH ₃	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
2-202	CH ₃	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
2-203	CH ₃	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
2-204	CH ₃	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
2-205	CH ₃	-CH ₂ OMe
2-206	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OMe
2-207	CH ₃	-CH ₂ OEt
2-208	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OEt
2-209	CH ₃	-CH ₂ OiPr
2-210	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OiPr
2-211	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
2-212	CH ₃	-CH ₂ OcBu
2-213	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
2-214	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
2-215	CH ₃	cPr
2-216	CH ₃	-CH ₂ cPr
2-217	CH ₃	-CH ₂ cPr(1-OH)
2-218	CH ₃	-CH ₂ cBu
2-219	CH ₃	-CH(OH)cPr
2-220	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ cPr
2-221	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
2-222	CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
2-223	CH ₃	-CH ₂ C(Me)=CH ₂

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-224	CH ₃	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
2-225	CH ₃	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
2-226	CH ₃	-C≡CH
2-227	CH ₃	-CH ₂ C≡CH
2-228	CH ₃	-CH ₂ C≡CMe
2-229	CH ₃	Ph
2-230	CH ₃	2-F-Ph
2-231	CH ₃	4-F-Ph
2-232	CH ₃	4-CN-Ph
2-233	CH ₃	4-COOH-Ph
2-234	CH ₃	4-CF ₃ -Ph
2-235	CH ₃	3-OMe-Ph
2-236	CH ₃	4-OMe-Ph
2-237	CH ₃	Th-2-ilo
2-238	CH ₃	Th-3-ilo
2-239	CH ₃	Thz-4-ilo
2-240	CH ₃	Thz-5-ilo
2-241	CH ₃	Pyz-4-ilo
2-242	CH ₃	6-OMe-Py-2-ilo
2-243	CH ₃	6-OMe-Py-3-ilo
2-244	CH ₃	2-OMe-Py-4-ilo
2-245	CH ₃	Bn
2-246	CH ₃	2-F-Bn
2-247	CH ₃	3-F-Bn
2-248	CH ₃	4-F-Bn
2-249	CH ₃	2,4-diF-Bn
2-250	CH ₃	2-Cl-Bn
2-251	CH ₃	2-CN-Bn
2-252	CH ₃	3-CN-Bn
2-253	CH ₃	3-COOH-Bn
2-254	CH ₃	4-OMe-Bn
2-255	CH ₃	-CH ₂ (Th-2-ilo)
2-256	CH ₃	-CH ₂ (Th-3-ilo)
2-257	CH ₃	-CH ₂ (Thz-4-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
2-258	CH ₃	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
2-259	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-4-ilo)
2-260	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Th-4-ilo)
2-261	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-5-ilo)
2-262	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Th-5-ilo)
2-263	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
2-264	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
2-265	CH ₃	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
2-266	CH ₃	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
2-267	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
2-268	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
2-269	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
2-270	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
2-271	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
2-272	CH ₃	-CH(OH)Ph
2-273	CH ₃	-CH(OH)(3-F-Ph)
2-274	CH ₃	-CH(OH)(4-F-Ph)

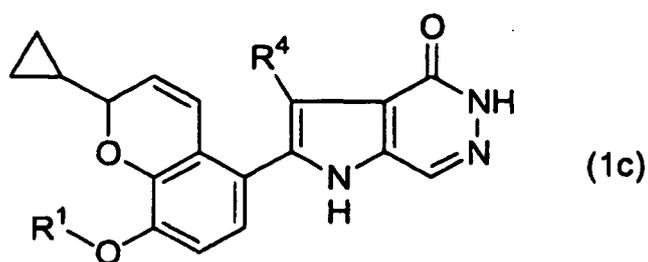


Tabla 3

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-1	CHF ₂	H
3-2	CHF ₂	Cl
3-3	CHF ₂	Br
3-4	CHF ₂	Me
3-5	CHF ₂	Et
3-6	CHF ₂	Pr
3-7	CHF ₂	iPr
3-8	CHF ₂	Bu

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-9	CHF ₂	iBu
3-10	CHF ₂	Pent
3-11	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
3-12	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-13	CHF ₂	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₃
3-14	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
3-15	CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
3-16	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CF ₃
3-17	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Cl
3-18	CHF ₂	-CH ₂ OH
3-19	CHF ₂	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
3-20	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
3-21	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)(Me) ₂
3-22	CHF ₂	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
3-23	CHF ₂	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
3-24	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(CN)(Me) ₂
3-25	CHF ₂	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
3-26	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
3-27	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
3-28	CHF ₂	-CH ₂ OMe
3-29	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OMe
3-30	CHF ₂	-CH ₂ OEt
3-31	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OEt
3-32	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
3-33	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ OiPr
3-34	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
3-35	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
3-36	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
3-37	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
3-38	CHF ₂	cPr
3-39	CHF ₂	-CH ₂ cPr
3-40	CHF ₂	-CH ₂ cPr(1-OH)
3-41	CHF ₂	-CH ₂ cBu

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-42	CHF ₂	-CH ₂ cBu(1-OH)
3-43	CHF ₂	-CH(OH)cPr
3-44	CHF ₂	-CH(OH)cPr(1-OH)
3-45	CHF ₂	-CH(OH)cBu
3-46	CHF ₂	-CH(OH)cBu(1-OH)
3-47	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cPr
3-48	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
3-49	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cBu
3-50	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ cBu(1-OH)
3-51	CHF ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
3-52	CHF ₂	-CH ₂ CH=CHMe
3-53	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=CH ₂
3 - 54	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=CHMe
3-55	CHF ₂	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
3-56	CHF ₂	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
3-57	CHF ₂	-C≡CH
3-58	CHF ₂	-CH ₂ C≡CH
3-59	CHF ₂	-CH ₂ C≡CMe
3-60	CHF ₂	-CH(OH)CH=CH ₂
3-61	CHF ₂	-CH(OH)CH=CHMe
3-62	CHF ₂	-CH(OH)C≡CH
3-63	CHF ₂	-CH(OH)C≡CMe
3-64	CHF ₂	Ph
3-65	CHF ₂	2-F-Ph
3-66	CHF ₂	4-F-Ph
3-67	CHF ₂	2,4-diF-Ph
3-68	CHF ₂	2-Cl-Ph
3-69	CHF ₂	4-Cl-Ph
3-70	CHF ₂	4-CN-Ph
3-71	CHF ₂	4-NO ₂ -Ph
3-72	CHF ₂	4-COOH-Ph
3-73	CHF ₂	4-CF ₃ -Ph
3-74	CHF ₂	3-OMe-Ph
3-75	CHF ₂	4-OMe-Ph

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-76	CHF ₂	4-COOMe-Ph
3-77	CHF ₂	Th-2-ilo
3-78	CHF ₂	5-CN-Th-2-ilo
3-79	CHF ₂	5-COOH-Th-2-ilo
3-80	CHF ₂	5-Me-Th-2-ilo
3-81	CHF ₂	5-CF ₃ -Th-2-ilo
3-82	CHF ₂	Th-3-ilo
3-83	CHF ₂	5-CN-Th-3-ilo
3-84	CHF ₂	5-COOH-Th-3-ilo
3-85	CHF ₂	5-Me-Th-3-ilo
3-86	CHF ₂	5-CF ₃ -Th-3-ilo
3-87	CHF ₂	Thz-4-ilo
3-88	CHF ₂	2-CN-Thz-4-ilo
3-89	CHF ₂	2-COOH-Thz-4-ilo
3-90	CHF ₂	2-Me-Thz-4-ilo
3-91	CHF ₂	2-CF ₃ -Thz-4-ilo
3-92	CHF ₂	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo
3-93	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo
3-94	CHF ₂	Thz-5-ilo
3-95	CHF ₂	2-CN-Thz-5-ilo
3-96	CHF ₂	2-COOH-Thz-5-ilo
3-97	CHF ₂	2-Me-Thz-5-ilo
3-98	CHF ₂	2-CF ₃ -Thz-5-ilo
3-99	CHF ₂	2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo
3-100	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo
3-101	CHF ₂	Pyz-4-ilo
3-102	CHF ₂	6-CN-Py-2-ilo
3-103	CHF ₂	6-COOH-Py-2-ilo
3-104	CHF ₂	6-CF ₃ -Py-2-ilo
3-105	CHF ₂	6-OMe-Py-2-ilo
3-106	CHF ₂	6-C(OH)(Me) ₂ -Py-2-ilo
3-107	CHF ₂	6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo
3-108	CHF ₂	6-CN-Py-3-ilo
3-109	CHF ₂	6-COOH-Py-3-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-110	CHF ₂	6-CF ₃ -Py-3-ilo
3-111	CHF ₂	6-OMe-Py-3-ilo
3-112	CHF ₂	6-C(OH)(Me)2-Py-3-ilo
3-113	CHF ₂	6-C(OH)(CF ₃)2-Py-3-ilo
3-114	CHF ₂	2-CN-Py-4-ilo
3-115	CHF ₂	2-COOH-Py-4-ilo
3-116	CHF ₂	2-CF ₃ -Py-4-ilo
3-117	CHF ₂	2-OMe-Py-4-ilo
3-118	CHF ₂	2-C(OH)(Me)2-Py-4-ilo
3-119	CHF ₂	2-C(OH)(CF ₃)2-Py-4-ilo
3-120	CHF ₂	Bn
3-121	CHF ₂	2-F-Bn
3-122	CHF ₂	3-F-Bn
3-123	CHF ₂	4-F-Bn
3-124	CHF ₂	2,4-diF-Bn
3-125	CHF ₂	3,4-diF-Bn
3-126	CHF ₂	2-Cl-Bn
3-127	CHF ₂	3-Cl-Bn
3-128	CHF ₂	2-CN-Bn
3-129	CHF ₂	3-CN-Bn
3-130	CHF ₂	3-COOH-Bn
3-131	CHF ₂	4-COOH-Bn
3-132	CHF ₂	3-CF ₃ -Bn
3-133	CHF ₂	4-OMe-Bn
3-134	CHF ₂	3-COOMe-Bn
3-135	CHF ₂	-CH ₂ (Th-2-ilo)
3-136	CHF ₂	-CH ₂ (5-CN-Th-2-ilo)
3-137	CHF ₂	-CH ₂ (5-COOH-Th-2-ilo)
3-138	CHF ₂	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-2-ilo)
3-139	CHF ₂	-CH ₂ (Th-3-ilo)
3-140	CHF ₂	-CH ₂ (5-CN-Th-3-ilo)
3-141	CHF ₂	-CH ₂ (5-COOH-Th-3-ilo)
3-142	CHF ₂	-CH ₂ (5-CF ₃ -Th-3-ilo)
3-143	CHF ₂	-CH ₂ (Thz-4-ilo)

ES 2 383 969 T3

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-144	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
3-145	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Thz-4-ilo)
3-146	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-4-ilo)
3-147	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-4-ilo)
3-148	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Thz-5-ilo)
3-149	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Thz-5-ilo)
3-150	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Thz-5-ilo)
3-151	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Thz-5-ilo)
3-152	CHF ₂	-CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
3-153	CHF ₂	-CH ₂ (6-COOH-Py-2-ilo)
3-154	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
3-155	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(Me) ₂ -Py-2-ilo)
3-156	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-2-ilo)
3-157	CHF ₂	-CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
3-158	CHF ₂	-CH ₂ (6-COOH-Py-3-ilo)
3-159	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
3-160	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
3-161	CHF ₂	-CH ₂ (6-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
3-162	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
3-163	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Py-3-ilo)
3-164	CHF ₂	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
3-165	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-3-ilo)
3-166	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-3-ilo)
3-167	CHF ₂	-CH ₂ (2-CN-Py-4-ilo)
3-168	CHF ₂	-CH ₂ (2-COOH-Py-4-ilo)
3-169	CHF ₂	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
3-170	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(Me) ₂ -Py-4-ilo)
3-171	CHF ₂	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃) ₂ -Py-4-ilo)
3-172	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
3-173	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
3-174	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
3-175	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
3-176	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (3-CN-Ph)
3-177	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-178	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-2-ilo)
3-179	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (6-CN-Py-3-ilo)
3-180	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ (2-CN-Py-3-ilo)
3-181	CHF ₂	-CH(OH)Ph
3-182	CHF ₂	-CH(OH)(3-F-Ph)
3-183	CHF ₂	-CH(OH)(4-F-Ph)
3-184	CHF ₂	-CH(OH)(Th-2-ilo)
3-185	CH ₃	H
3-186	CH ₃	Cl
3-187	CH ₃	Br
3-188	CH ₃	Me
3-189	CH ₃	Et
3-190	CH ₃	Pr
3-191	CH ₃	iPr
3-192	CH ₃	Bu
3-193	CH ₃	iBu
3-194	CH ₃	Pent
3-195	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH(Me) ₂
3-196	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-197	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C(Me) ₃
3-198	CH ₃	-CH ₂ CF ₃
3-199	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl
3-200	CH ₃	-CH ₂ OH
3-201	CH ₃	-CH ₂ C(OH)(Me) ₂
3-202	CH ₃	-CH ₂ C(OH)(Et) ₂
3-203	CH ₃	-CH ₂ C(CN)(Me) ₂
3-204	CH ₃	-CH ₂ C(COOH)(Me) ₂
3-205	CH ₃	-CH ₂ OMe
3-206	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OMe
3-207	CH ₃	-CH ₂ OEt
3-208	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OEt
3-209	CH ₃	-CH ₂ OiPr
3-210	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OiPr
3-211	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-212	CH ₃	-CH ₂ OcBu
3-213	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
3-214	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
3-215	CH ₃	cPr
3-216	CH ₃	-CH ₂ cPr
3-217	CH ₃	-CH ₂ cPr(1-OH)
3-218	CH ₃	-CH ₂ cBu
3-219	CH ₃	-CH(OH)cPr
3-220	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ cPr
3-221	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ cPr(1-OH)
3-222	CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
3-223	CH ₃	-CH ₂ C(Me)=CH ₂
3-224	CH ₃	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
3-225	CH ₃	-CH ₂ C(Me)=C(Me) ₂
3-226	CH ₂	-C≡CH
3-227	CH ₃	-CH ₂ C≡CH
3-228	CH ₃	-CH ₂ C≡CMe
3-229	CH ₃	Ph
3-230	CH ₃	2-F-Ph
3-231	CH ₃	4-F-Ph
3-232	CH ₃	4-CN-Ph
3-233	CH ₃	4-COOH-Ph
3-234	CH ₃	4-CF ₃ -Ph
3-235	CH ₃	3-OMe-Ph
3-236	CH ₃	4-OMe-Ph
3-237	CH ₃	Th-2-ilo
3-238	CH ₃	Th-3-ilo
3-239	CH ₃	Thz-4-ilo
3-240	CH ₃	Thz-5-ilo
3-241	CH ₃	Pyz-4-ilo
3-242	CH ₃	6-OMe-Py-2-ilo
3-243	CH ₃	6-OMe-Py-3-ilo
3-244	CH ₃	2-OMe-Py-4-ilo
3-245	CH ₃	Bn

(Continuación)

Compuesto N°	R ¹	R ⁴
3-246	CH ₃	2-F-Bn
3-247	CH ₃	3-F-Bn
3-248	CH ₃	4-F-Bn
3-249	CH ₃	2,4-diF-Bn
3-250	CH ₃	2-Cl-Bn
3-251	CH ₃	2-CN-Bn
3-252	CH ₃	3-CN-Bn
3-253	CH ₃	3-COOH-Bn
3-254	CH ₃	4-OMe-Bn
3-255	CH ₃	-CH ₂ (Th-2-ilo)
3-256	CH ₃	-CH ₂ (Th-3-ilo)
3-257	CH ₃	-CH ₂ (Thz-4-ilo)
3-258	CH ₃	-CH ₂ (2-CN-Thz-4-ilo)
3-259	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-4-ilo)
3-260	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(CF ₃)2-Th-4-ilo)
3-261	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(Me)2-Th-5-ilo)
3-262	CH ₃	-CH ₂ (2-C(OH)(CF)2-Th-5-ilo)
3-263	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
3-264	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
3-265	CH ₃	-CH ₂ (2-OMe-Py-3-ilo)
3-266	CH ₃	-CH ₂ (2-OMe-Py-4-ilo)
3-267	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
3-268	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (2-F-Ph)
3-269	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (3-F-Ph)
3-270	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (4-F-Ph)
3-271	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ (Th-2-ilo)
3-272	CH ₃	-CH(OH)Ph
3-273	CH ₃	-CH(OH)(3-F-Ph)
3-274	CH ₃	-CH(OH)(4-F-Ph)

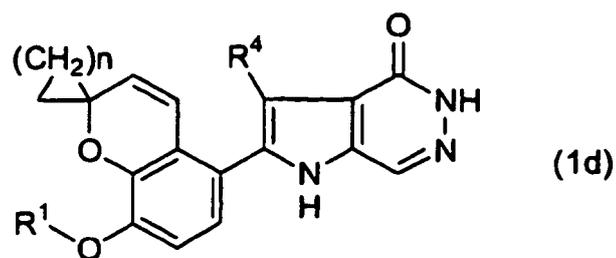


Tabla 4

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-1	1	CHF ₂	H
4-2	1	CHF ₂	Cl
4-3	1	CHF ₂	Br
4-4	1	CHF ₂	Me
4-5	1	CHF ₂	Et
4-6	1	CHF ₂	Pr
4-7	1	CHF ₂	iPr
4-8	1	CHF ₂	Bu
4-9	1	CHF ₂	iBu
4-10	1	CHF ₂	-CH ₂ OH
4-11	1	CHF ₂	-CH ₂ OMe
4-12	1	CHF ₂	-CH ₂ OEt
4-13	1	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
4-14	1	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-15	1	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
4-16	1	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-17	1	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
4-18	1	CHF ₂	cPr
4-19	1	CHF ₂	-CH ₂ cPr
4-20	1	CHF ₂	-C≡CH
4-21	1	CHF ₂	Ph
4-22	1	CHF ₂	Pyz-4-ilo
4-23	1	CHF ₂	Bn
4-24	1	CHF ₂	2-F-Bn
4-25	1	CHF ₂	3-F-Bn
4-26	1	CHF ₂	4-F-Bn
4-27	1	CHF ₂	2-CN-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-28	1	CHF ₂	3-CN-Bn
4-29	1	CHF ₂	3-COOH-Bn
4-30	1	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
4-31	1	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
4-32	1	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-33	1	CHF ₂	-CH(OH)Ph
4-34	2	CHF ₂	H
4-35	2	CHF ₂	Cl
4-36	2	CHF ₂	Br
4-37	2	CHF ₂	Me
4-38	2	CHF ₂	Et
4-39	2	CHF ₂	Pr
4-40	2	CHF ₂	iPr
4-41	2	CHF ₂	Bu
4-42	2	CHF ₂	iBu
4-43	2	CHF ₂	-CH ₂ OH
4-44	2	CHF ₂	-CH ₂ OMe
4-45	2	CHF ₂	-CH ₂ OEt
4-46	2	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
4-47	2	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-48	2	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
4-49	2	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-50	2	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
4-51	2	CHF ₂	cPr
4-52	2	CHF ₂	-CH ₂ cPr
4-53	2	CHF ₂	-C≡CH
4-54	2	CHF ₂	Ph
4-55	2	CHF ₂	Pyz-4-ilo
4-56	2	CHF ₂	Bn
4-57	2	CHF ₂	2-F-Bn
4-58	2	CHF ₂	3-F-Bn
4-59	2	CHF ₂	4-F-Bn
4-60	2	CHF ₂	2-CN-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-61	2	CHF ₂	3-CN-Bn
4-62	2	CHF ₂	3-COOH-Bn
4-63	2	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
4-64	2	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
4-65	2	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-66	2	CHF ₂	-CH(OH)Ph
4-67	3	CHF ₂	H
4-68	3	CHF ₂	Cl
4-69	3	CHF ₂	Br
4-70	3	CHF ₂	Me
4-71	3	CHF ₂	Et
4-72	3	CHF ₂	Pr
4-73	3	CHF ₂	iPr
4-74	3	CHF ₂	Bu
4-75	3	CHF ₂	iBu
4-76	3	CHF ₂	-CH ₂ OH
4-77	3	CHF ₂	-CH ₂ OMe
4-78	3	CHF ₂	-CH ₂ OEt
4-79	3	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
4-80	3	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-81	3	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
4-82	3	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-83	3	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
4-84	3	CHF ₂	cPr
4-85	3	CHF ₂	-CH ₂ cPr
4-86	3	CHF ₂	-C≡CH
4-87	3	CHF ₂	Ph
4-88	3	CHF ₂	Pyz-4-ilo
4-89	3	CHF ₂	Bn
4-90	3	CHF ₂	2-F-Bn
4-91	3	CHF ₂	3-F-Bn
4-92	3	CHF ₃	4-F-Bn
4-93	3	CHF ₂	2-CN-Bn
4-94	3	CHF ₂	3-CN-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-95	3	CHF ₂	3-COOH-Bn
4-96	3	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
4-97	3	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
4-98	3	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-99	3	CHF ₂	-CH(OH)Ph
4-100	1	CH ₃	H
4-101	1	CH ₃	Cl
4-102	1	CH ₃	Br
4-103	1	CH ₃	Me
4-104	1	CH ₃	Et
4-105	1	CH ₃	Pr
4-106	1	CH ₃	iPr
4-107	1	CH ₃	Bu
4-108	1	CH ₃	iBu
4-109	1	CH ₃	-CH ₂ OH
4-110	1	CH ₃	-CH ₂ OMe
4-111	1	CH ₃	-CH ₃ OEt
4-112	1	CH ₃	-CH ₂ OiPr
4-113	1	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-114	1	CH ₃	-CH ₂ OcBu
4-115	1	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-116	1	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
4-117	1	CH ₃	cPr
4-118	1	CH ₃	-CH ₂ cPr
4-119	1	CH ₃	-C≡CH
4-120	1	CH ₃	Ph
4-121	1	CH ₃	Pyz-4-ilo
4-122	1	CH ₃	Bn
4-123	1	CH ₃	2-F-Bn
4-124	1	CH ₃	3-F-Bn
4-125	1	CH ₃	4-F-Bn
4-126	1	CH ₃	2-CN-Bn
4-127	1	CH ₃	3-CN-Bn
4-128	1	CH ₃	3-COOH-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-129	1	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
4-130	1	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
4-131	1	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-132	1	CH ₃	-CH(OH)Ph
4-133	2	CH ₃	H
4-134	2	CH ₃	Cl
4-135	2	CH ₃	Br
4-136	2	CH ₃	Me
4-137	2	CH ₃	Et
4-138	2	CH ₃	Pr
4-139	2	CH ₃	iPr
4-140	2	CH ₃	Bu
4-141	2	CH ₃	iBu
4-142	2	CH ₃	-CH ₂ OH
4-143	2	CH ₃	-CH ₂ OMe
4-144	2	CH ₃	-CH ₂ OEt
4-145	2	CH ₃	-CH ₂ OiPr
4-146	2	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-147	2	CH ₃	-CH ₂ OcBu
4-148	2	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-149	2	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
4-150	2	CH ₃	cPr
4-151	2	CH ₃	-CH ₂ cPr
4-152	2	CH ₃	-C≡CH
4-153	2	CH ₃	Ph
4-154	2	CH ₃	Pyz-4-ilo
4-155	2	CH ₃	Bn
4-156	2	CH ₃	2-F-Bn
4-157	2	CH ₃	3-F-Bn
4-158	2	CH ₃	4-F-Bn
4-159	2	CH ₃	2-CN-Bn
4-160	2	CH ₃	3-CN-Bn
4-161	2	CH ₃	3-COOH-Bn
4-162	2	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-163	2	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
4-164	2	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-165	2	CH ₃	-CH(OH)Ph
4-166	3	CH ₃	H
4-167	3	CH ₃	Cl
4-168	3	CH ₃	Br
4-169	3	CH ₃	Me
4-170	3	CH ₃	Et
4-171	3	CH ₃	Pr
4-172	3	CH ₃	iPr
4-173	3	CH ₃	Bu
4-174	3	CH ₃	iBu
4-175	3	CH ₃	-CH ₂ OH
4-176	3	CH ₃	-CH ₂ OMe
4-177	3	CH ₃	-CH ₂ OEt
4-178	3	CH ₃	-CH ₂ OiPr
4-179	3	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
4-180	3	CH ₃	-CH ₂ OcBu
4-181	3	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
4-182	3	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
4-183	3	CH ₃	cPr
4-184	3	CH ₃	-CH ₂ cPr
4-185	3	CH ₃	-C≡CH
4-186	3	CH ₃	Ph
4-187	3	CH ₃	Pyz-4-ilo
4-188	3	CH ₃	Bn
4-189	3	CH ₃	2-F-Bn
4-190	3	CH ₃	3-F-Bn
4-191	3	CH ₃	4-F-Bn
4-192	3	CH ₃	2-CN-Bn
4-193	3	CH ₃	3-CN-Bn
4-194	3	CH ₃	3-COOH-Bn
4-195	3	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
4-196	3	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
4-197	3	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
4-198	3	CH ₃	-CH(OH)

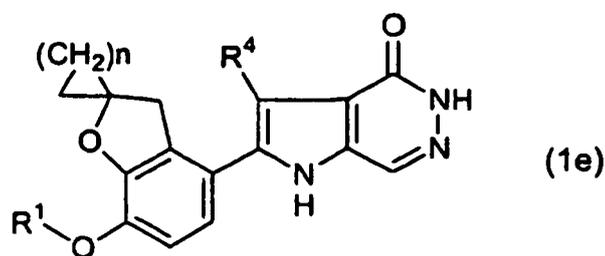


Tabla 5

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-1	1	CHF ₂	H
5-2	1	CHF ₂	Cl
5-3	1	CHF ₂	Br
5-4	1	CHF ₂	Me
5-5	1	CHF ₂	Et
5-6	1	CHF ₂	Pr
5-7	1	CHF ₂	iPr
5-8	1	CHF ₂	Bu
5-9	1	CHF ₂	iBu
5-10	1	CHF ₂	-CH ₂ OH
5-11	1	CHF ₂	-CH ₂ OMe
5-12	1	CHF ₂	-CH ₂ OEt
5-13	1	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
5-14	1	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-15	1	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
5-16	1	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-17	1	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
5-18	1	CHF ₂	cPr
5-19	1	CHF ₂	-CH ₂ cPr
5-20	1	CHF ₂	-C≡CH
5-21	1	CHF ₂	Ph
5-22	1	CHF ₂	Pyz-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-23	1	CHF ₂	Bn
5-24	1	CHF ₂	2-F-Bn
5-25	1	CHF ₂	3-F-Bn
5-26	1	CHF ₂	4-F-Bn
5-27	1	CHF ₂	2-CN-Bn
5-28	1	CHF ₂	3-CN-Bn
5-29	1	CHF ₂	3-COOH-Bn
5-30	1	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-31	1	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-32	1	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
5-33	1	CHF ₂	-CH(OH)Ph
5-34	2	CHF ₂	H
5-35	2	CHF ₂	Cl
5-36	2	CHF ₂	Br
5-37	2	CHF ₂	Me
5-38	2	CHF ₂	Et
5-39	2	CHF ₂	Pr
5-40	2	CHF ₂	iPr
5-41	2	CHF ₂	Bu
5-42	2	CHF ₂	iBu
5-43	2	CHF ₂	-CH ₂ OH
5-44	2	CHF ₂	-CH ₂ OMe
5-45	2	CHF ₂	-CH ₂ OEt
5-46	2	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
5-47	2	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-48	2	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
5-49	2	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-50	2	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
5-51	2	CHF ₂	cPr
5-52	2	CHF ₂	-CH ₂ cPr
5-53	2	CHF ₂	-C≡CH
5-54	2	CHF ₂	Ph
5-55	2	CHF ₂	Pyz-4-ilo

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-56	2	CHF ₂	Bn
5-57	2	CHF ₂	2-F-Bn
5-58	2	CHF ₂	3-F-Bn
5-59	2	CHF ₂	4-F-Bn
5-60	2	CHF ₂	2-CN-Bn
5-61	2	CHF ₂	3-CN-Bn
5-62	2	CHF ₂	3-COOH-Bn
5-63	2	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-64	2	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-65	2	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
5-66	2	CHF ₂	-CH(OH)Ph
5-67	3	CHF ₂	H
5-68	3	CHF ₂	Cl
5-69	3	CHF ₂	Br
5-70	3	CHF ₂	Me
5-71	3	CHF ₂	Et
5-72	3	CHF ₂	Pr
5-73	3	CHF ₂	iPr
5-74	3	CHF ₂	Bu
5-75	3	CHF ₂	iBu
5-76	3	CHF ₂	-CH ₂ OH
5-77	3	CHF ₂	-CH ₂ OMe
5-78	3	CHF ₂	-CH ₂ OEt
5-79	3	CHF ₂	-CH ₂ OiPr
5-80	3	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-81	3	CHF ₂	-CH ₂ OcBu
5-82	3	CHF ₂	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-83	3	CHF ₂	-CH ₂ N(Me) ₂
5-84	3	CHF ₂	cPr
5-85	3	CHF ₂	-CH ₂ cPr
5-86	3	CHF ₂	-C≡CH
5-87	3	CHF ₂	Ph
5-88	3	CHF ₂	Pyz-4-ilo
5-89	3	CHF ₂	Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-90	3	CHF ₂	2-F-Bn
5-91	3	CHF ₂	3-F-Bn
5-92	3	CHF ₂	4-F-Bn
5-93	3	CHF ₂	2-CN-Bn
5-94	3	CHF ₂	3-CN-Bn
5-95	3	CHF ₂	3-COOH-Bn
5-96	3	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-97	3	CHF ₂	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-98	3	CHF ₂	-CH ₂ CH ₂ Ph
5-99	3	CHF ₂	-CH(OH)Ph
5-100	1	CH ₃	H
5-101	1	CH ₃	Cl
5-102	1	CH ₃	Br
5-103	1	CH ₃	Me
5-104	1	CH ₃	Et
5-105	1	CH ₃	Pr
5-106	1	CH ₃	iPr
5-107	1	CH ₃	Bu
5-108	1	CH ₃	iBu
5-109	1	CH ₃	-CH ₂ OH
5-110	1	CH ₃	-CH ₂ OMe
5-111	1	CH ₃	-CH ₂ OEt
5-112	1	CH ₃	-CH ₂ OiPr
5-113	1	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-114	1	CH ₃	-CH ₂ OcBu
5-115	1	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-116	1	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
5-117	1	CH ₃	cPr
5-118	1	CH ₃	-CH ₂ cPr
5-119	1	CH ₃	-C≡CH
5-120	1	CH ₃	Ph
5-121	1	CH ₃	Pyx-4-ilo,
5-122	1	CH ₃	Bn
5-123	1	CH ₃	2-F-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-124	1	CH ₃	3-F-Bn
5-125	1	CHa	4-F-Bn
5-126	1	CH ₃	2-CN-Bn
5-127	1	CH ₃	3-CN-Bn
5-128	1	CH ₃	3-COOH-Bn
5-129	1	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-130	1	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-131	1	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph
5-132	1	CH ₃	-CH(OH)Ph
5-133	2	CH ₃	H
5-134	2	CH ₃	Cl
5-135	2	CH ₃	Br
5-136	2	CH ₃	Me
5-137	2	CH ₃	Et
5-138	2	CH ₃	Pr
5-139	2	CH ₃	iPr
5-140	2	CH ₃	Bu
5-141	2	CH ₃	iBu
5-142	2	CH ₃	-CH ₂ OH
5-143	2	CH ₃	-CH ₂ OMe
5-144	2	CH ₃	-CH ₂ OEt
5-145	2	CH ₃	-CH ₂ OiPr
5-146	2	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-147	2	CH ₃	-CH ₂ OcBu
5-148	2	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-149	2	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
5-150	2	CH ₃	cPr
5-151	2	CH ₃	-CH ₂ cPr
5-152	2	CH ₃	-C≡CH
5-153	2	CH ₃	Ph
5-154	2	CH ₃	Pyz-4-ilo
5-155	2	CH ₃	Bn
5-156	2	CH ₃	2-F-Bn
5-157	2	CH ₃	3-F-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-158	2	CH ₃	4-F-Bn
5-159	2	CH ₃	2-CN-Bn
5-160	2	CH ₃	3-CN-Hn
5-161	2	CH ₃	3-COOH-Bn
5-162	2	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-163	2	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-164	2	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
5-165	2	CH ₃	-CH(OH)Ph
5-166	3	CH ₃	H
5-167	3	CH ₃	Cl
5-168	3	CH ₃	Br
5-169	3	CH ₃	Me
5-170	3	CH ₃	Et
5-171	3	CH ₃	Pr
5-172	3	CH ₃	iPr
5-173	3	CH ₃	Bu
5-174	3	CH ₃	iBu
5-175	3	CH ₃	-CH ₂ OH
5-176	3	CH ₃	-CH ₂ OMe
5-177	3	CH ₃	-CH ₂ OEt
5-178	3	CH ₃	-CH ₂ OiPr
5-179	3	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F
5-180	3	CH ₃	-CH ₂ OcBu
5-181	3	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ cPr
5-182	3	CH ₃	-CH ₂ N(Me) ₂
5-183	3	CH ₃	cPr
5-184	3	CH ₃	-CH ₂ cPr
5-185	3	CH ₃	-C≡CH
5-186	3	CH ₃	Ph
5-187	3	CH ₃	Pyz-4-ilo
5-188	3	CH ₃	Bn
5-189	3	CH ₃	2-F-Bn
5-190	3	CH ₃	3-F-Bn
5-191	3	CH ₃	4-F-Bn

(Continuación)

Compuesto N°	n	R ¹	R ⁴
5-192	3	CH ₃	2-CN-Bn
5-193	3	CH ₃	3-CN-Bn
5-194	3	CH ₃	3-COOH-Bn
5-195	3	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-2-ilo)
5-196	3	CH ₃	-CH ₂ (6-OMe-Py-3-ilo)
5-197	3	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph
5-198	3	CH ₃	-CH(OH)Ph

Por otra parte, las abreviaturas en las Tablas respectivas mencionadas anteriormente se refieren a los siguientes grupos.

- Me: grupo metilo,
- 5 Et: grupo etilo,
- Pr: grupo propilo,
- Bu: grupo butilo,
- Pent: grupo pentilo,
- iPr: grupo isopropilo,
- 10 iBu: grupo isobutilo,
- sBu: grupo sec-butilo,
- tBu: grupo terc-butilo,
- cPr: grupo ciclopropilo,
- cBu: grupo ciclobutilo,
- 15 cPent: grupo ciclopentilo,
- Ac: grupo acetilo,
- cPr(1-OH): grupo 1-hidroxiciclopropilo,
- cBu(1-OH): grupo 1-hidroxiciclobutilo,
- Ph: grupo fenilo,
- 20 2-F-Ph: grupo 2-fluorofenilo,
- 3-F-Ph: grupo 3-fluorofenilo,
- 4-F-Ph: grupo 4-fluorofenilo,
- 2,4-diF-Ph: grupo 2,4-difluorofenilo,
- 2,6-diF-Ph: grupo 2,6-difluorofenilo,
- 25 3,4-diF-Ph: grupo 3,4-difluorofenilo,
- 2-Cl-Ph: grupo 2-clorofenilo,
- 3-Cl-Ph: grupo 3-clorofenilo,
- 4-Cl-Ph: grupo 4-clorofenilo, 2,4-diCl-Ph: 2,4-diclorofenilo,

- 2,6-diCl-Ph: grupo 2,6-diclorofenilo,
 3,4-diCl-Ph: grupo 3,4-diclorofenilo,
 3-CN-Ph: grupo 3-cianofenilo,
 4-CN-Ph: grupo 4-cianofenilo,
 5 3-NO₂-Ph: grupo 3-nitrofenilo,
 4-NO₂-Ph: grupo 4-nitrofenilo,
 3-COOH-Ph: grupo 3-carboxifenilo,
 4-COOH-Ph: grupo 4-carboxifenilo,
 3-CF₃-Ph: grupo 3-trifluorometilfenilo,
 10 4-CF₃-Ph: grupo 4-trifluorometilfenilo,
 3-C(OH)(Me)₂-Ph: grupo 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo,
 4-C(OH)(Me)₂-Ph: grupo 4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo,
 3-C(OH)(CF₃)₂-Ph: grupo 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo,
 4-C(OH)(CF₃)₂-Ph: grupo 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)fenilo,
 15 3-C(COOH)(Me)₂-Ph: grupo 3-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo,
 4-C(COOH)(Me)₂-Ph: grupo 4-(1-carboxi-1-metiletil)fenilo,
 3-OMe-Ph: grupo 3-metoxifenilo,
 4-OMe-Ph: grupo 4-metoxifenilo,
 3-OEt-Ph: grupo 3-etoxifenilo,
 20 4-OEt-Ph: grupo 4-etoxifenilo,
 3-COOMe-Ph: grupo 3-metoxicarbonilfenilo,
 4-COOMe-Ph: grupo 4-metoxicarbonilfenilo,
 3-COOEt-Ph: grupo 3-etoxicarbonilfenilo,
 4-COOEt-Ph: grupo 4-etoxicarbonilfenilo,
 25 Th-2-ilo: grupo 2-tienilo,
 4-CN-Th-2-ilo: grupo 4-ciano-2-tienilo,
 5-CN-Th-2-ilo: grupo 5-ciano-2-tienilo,
 4-COOH-Th-2-ilo: grupo 4-carboxi-2-tienilo,
 5-COOH-Th-2-ilo: grupo 5-carboxi-2-tienilo,
 30 4-Me-Th-2-ilo: grupo 4-metil-2-tienilo,
 5-Me-Th-2-ilo: grupo 5-metil-2-tienilo,
 4-CF₃-Th-2-ilo: grupo 4-trifluorometil-2-tienilo,
 5-CF₃-Th-2-ilo: grupo 5-trifluorometil-2-tienilo,
 4-C(OH)(Me)₂-Th-2-ilo: grupo 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo,
 35 5-C(OH)(Me)₂-Th-2-ilo: grupo 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-tienilo,
 4-C(OH)(CF₃)₂-Th-2-ilo: grupo 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo,
 5-C(OH)(CF₃)₂-Th-2-ilo: grupo 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-tienilo,

- 4-C(COOH)(Me)₂-Th-2-ilo: grupo 4-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo,
 5-C(COOH)(Me)₂-Th-2-ilo: grupo 5-(1-carboxi-1-metiletil)-2-tienilo,
 Th-3-ilo: grupo 3-tienilo,
 4-CN-Th-3-ilo: grupo 4-ciano-3-tienilo,
 5
 5-CN-Th-3-ilo: grupo 5-ciano-3-tienilo,
 4-COOH-Th-3-ilo: grupo 4-carboxi-3-tienilo,
 5-COOH-Th-3-ilo: grupo 5-carboxi-3-tienilo,
 4-Me-Th-3-ilo: grupo 4-metil-3-tienilo,
 5-Me-Th-3-ilo: grupo 5-metil-3-tienilo,
 10
 4-CF₃-Th-3-ilo: grupo 4-trifluorometil-3-tienilo,
 5-CF₃-Th-3-ilo: grupo 5-trifluorometil-3-tienilo,
 5-Et-Th-3-ilo: grupo 5-etil-3-tienilo,
 5-C(OH)(Me)₂-Th-3-ilo: grupo 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-tienilo,
 5-C(OH)(CF₃)₂-Th-3-ilo: grupo 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-tienilo,
 15
 5-C(COOH)(Me)₂-Th-3-ilo: grupo 5-(1-carboxi-1-metiletil)-3-tienilo,
 5-COOMe-Th-3-ilo: grupo 5-metoxicarbonil-3-tienilo,
 Thz-4-ilo: grupo 4-tiazolilo,
 2-CN-Thz-4-ilo: grupo 2-ciano-4-tiazolilo,
 2-COOH-Thz-4-ilo: grupo 2-carboxi-4-tiazolilo,
 20
 2-Me-Thz-4-ilo: grupo 2-metil-4-tiazolilo,
 2-Et-Thz-4-ilo: grupo 2-etil-4-tiazolilo,
 2-Pr-Thz-4-ilo: grupo 2-propil-4-tiazolilo,
 2-iPr-Thz-4-ilo: grupo 2-isopropil-4-tiazolilo,
 2-CF₃-Thz-4-ilo: grupo 2-trifluorometil-4-tiazolilo,
 25
 2-C(OH)(Me)₂-Thz-4-ilo: grupo 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-tiazolilo,
 2-C(OH)(CF₃)₂-Thz-4-ilo: grupo 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-tiazolilo,
 2-C(COOH)(Me)₂-Thz-4-ilo: grupo 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-tiazolilo,
 2-COOMe-Thz-4-ilo: grupo 2-metoxicarbonil-4-tiazolilo,
 Thz-5-ilo: grupo 5-tiazolilo,
 30
 2-CN-Thz-5-ilo: grupo 2-ciano-5-tiazolilo,
 2-COOH-Thz-5-ilo: grupo 2-carboxi-5-tiazolilo,
 2-Me-Thz-5-ilo: grupo 2-metil-5-tiazolilo,
 2-Et-Thz-5-ilo: grupo 2-etil-5-tiazolilo,
 2-CF₃-Thz-5-ilo: grupo 2-trifluorometil-5-tiazolilo,
 35
 2-C(OH)(Me)₂-Thz-5-ilo: grupo 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-tiazolilo,
 2-C(OH)(CF₃)₂-Thz-5-ilo: grupo 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-5-tiazolilo,
 2-C(COOH)(Me)₂-Thz-5-ilo: grupo 2-(1-carboxi-1-metiletil)-5-tiazolilo,

- 2-COOMe-Thz-5-ilo: grupo 2-metoxicarbonil-5-tiazolilo,
 2-COOEt-Thz-5-ilo: grupo 2-etoxicarbonil-5-tiazolilo,
 2-COOPr-Thz-5-ilo: grupo 2-propoxicarbonil-5-tiazolilo,
 2-COOiPr-Thz-5-ilo: grupo 2-isopropoxicarbonil-5-tiazolilo,
- 5 Pyz-4-ilo: grupo 4-pirazolilo,
 6-CN-Py-2-ilo: grupo 6-ciano-2-piridilo,
 6-COOH-Py-2-ilo: grupo 6-carboxi-2-piridilo,
 6-CF₃-Py-2-ilo: grupo 6-trifluorometil-2-piridilo,
 6-OMe-Py-2-ilo: grupo 6-metoxi-2-piridilo,
- 10 6-OEt-Py-2-ilo: grupo 6-etoxi-2-piridilo,
 6-COOMe-Py-2-ilo: grupo 6-metoxicarbonil-2-piridilo,
 6-COOEt-Py-2-ilo: grupo 6-etoxicarbonil-2-piridilo,
 6-C(OH)(Me)₂-Py-2-ilo: grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo,
 6-C(OH)(CF₃)₂-Py-2-ilo: grupo 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-2-piridilo,
- 15 6-C(COOH)(Me)₂-Py-2-ilo: grupo 6-(1-carboxi-1-metiletil)-2-piridilo,
 6-CN-Py-3-ilo: grupo 6-ciano-3-piridilo,
 6-COOH-Py-3-ilo: grupo 6-carboxi-3-piridilo,
 6-CF₃-Py-3-ilo: grupo 6-trifluorometil-3-piridilo,
 6-OMe-Py-3-ilo: grupo 6-metoxi-3-piridilo,
- 20 6-OEt-Py-3-ilo: grupo 6-etoxi-3-piridilo,
 6-COOMe-Py-3-ilo: grupo 6-metoxicarbonil-3-piridilo,
 6-COOEt-Py-3-ilo: grupo 6-etoxicarbonil-3-piridilo,
 6-C(OH)(Me)₂-Py-3-ilo: grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo,
 6-C(OH)(CF₃)₂-Py-3-ilo: grupo 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo,
- 25 6-C(COOH)(Me)₂-Py-3-ilo: grupo 6-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo,
 2-CN-Py-3-ilo: grupo 2-ciano-3-piridilo,
 2-COOH-Py-3-ilo: grupo 2-carboxi-3-piridilo,
 2-CF₃-Py-3-ilo: grupo 2-trifluorometil-3-piridilo,
 2-OMe-Py-3-ilo: grupo 2-metoxi-3-piridilo,
- 30 2-OEt-Py-3-ilo: grupo 2-etoxi-3-piridilo,
 2-OPr-Py-3-ilo: grupo 2-propoxi-3-piridilo,
 2-COOMe-Py-3-ilo: grupo 2-metoxicarbonil-3-piridilo,
 2-COOEt-Py-3-ilo: grupo 2-etoxicarbonil-3-piridilo,
 2-COOPr-Py-3-ilo: grupo 2-propoxicarbonil-3-piridilo,
- 35 2-C(OH)(Me)₂-Py-3-ilo: grupo 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridilo,
 2-C(OH)(CF₃)₂-Py-3-ilo: grupo 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-3-piridilo,
 2-C(COOH)(Me)₂-Py-3-ilo: grupo 2-(1-carboxi-1-metiletil)-3-piridilo,

- 2-CN-Py-4-ilo: grupo 2-ciano-4-piridilo,
 2-COOH-Py-4-ilo: grupo 2-carboxi-4-piridilo,
 2-CF₃-Py-4-ilo: grupo 2-trifluorometil-4-piridilo,
 2-OMe-Py-4-ilo: grupo 2-metoxi-4-piridilo,
 5 2-OEt-Py-4-ilo: grupo 2-etoxi-4-piridilo,
 2-OPr-Py-4-ilo: grupo 2-propoxi-4-piridilo,
 2-COOMe-Py-4-ilo: grupo 2-metoxicarbonil-4-piridilo,
 2-COOEt-Py-4-ilo: grupo 2-etoxicarbonil-4-piridilo,
 2-C(OH)(Me)₂-Py-4-ilo: grupo 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-piridilo,
 10 2-C(OH)(CF₃)₂-Py-4-ilo: grupo 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-4-piridilo,
 2-C(COOH)(Me)₂-Py-4-ilo: grupo 2-(1-carboxi-1-metiletil)-4-piridilo,
 Bn: grupo bencilo,
 2-F-Bn: grupo 2-fluorobencilo,
 3-F-Bn: grupo 3-fluorobencilo,
 15 4-F-Bn: grupo 4-fluorobencilo,
 2,4-diF-Bn: grupo 2,4-difluorobencilo,
 3,4-diF-Bn: grupo 3,4-difluorobencilo,
 2-Cl-Bn: grupo 2-clorobencilo,
 3-Cl-Bn: grupo 3-clorobencilo,
 20 4-Cl-Bn: grupo 4-clorobencilo,
 2,4-diCl-Bn: grupo 2,4-diclorobencilo,
 3,4-diCl-Bn: grupo 3,4-diclorobencilo,
 2-CN-Bn: grupo 2-cianobencilo,
 3-CN-Bn: grupo 3-cianobencilo,
 25 4-CN-Bn: grupo 4-cianobencilo,
 3-NO₂-Bn: grupo 3-nitrobencilo,
 3-COOH-Bn: grupo 3-carboxibencilo,
 4-COOH-Bn: grupo 4-carboxibencilo,
 3-CFg-Bn: grupo 3-trifluorometilbencilo,
 30 4-CF₃-Bn: grupo 4-trifluorometilbencilo,
 3-C(OH)(Me)₂-Bn: grupo 3-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo,
 4-C(OH)(Me)₂-Bn: grupo 4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencilo,
 3-C(OH)(CF₃)₂-Bn: grupo 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo,
 4-C(OH)(CF₃)₂-Bn: grupo 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bencilo,
 35 4-C(COOH)(Me)₂-Bn: grupo 4-(1-carboxi-1-metiletil)bencilo,
 3-OMe-Bn: grupo 3-metoxibencilo,
 4-OMe-Bn: grupo 4-metoxibencilo,

3-COOMe-Bn: grupo 3-metoxycarbonilbencilo, o

4-COOMe-Bn: grupo 4-metoxycarbonilbencilo.

En las Tablas mencionadas anteriormente, se prefieren más los compuestos de N° de Compuesto 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-14, 1-15, 1-16, 1-29, 1-30, 1-31, 1-32, 1-33, 1-34, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-46, 1-47, 1-48, 1-50, 1-51, 1-52, 1-56, 1-60, 1-61, 1-66, 1-70, 1-71, 1-78, 1-79, 1-86, 1-87, 1-90, 1-102, 1-112, 1-123, 1-124, 1-131, 1-132, 1-139, 1-140, 1-147, 1-155, 1-156, 1-163, 1-164, 1-167, 1-168, 1-177, 1-178, 1-182, 1-183, 1-192, 1-193, 1-197, 1-207, 1-208, 1-209, 1-210, 1-211, 1-212, 1-213, 1-214, 1-215, 1-216, 1-217, 1-218, 1-219, 1-220, 1-221, 1-224, 1-225, 1-226, 1-230, 1-231, 1-232, 1-233, 1-236, 1-237, 1-238, 1-241, 1-242, 1-245, 1-246, 1-247, 1-248, 1-249, 1-252, 1-254, 1-259, 1-261, 1-263, 1-265, 1-268, 1-269, 1-272, 1-273, 1-275, 1-280, 1-282, 1-284, 1-286, 1-288, 1-295, 1-297, 1-299, 1-301, 1-303, 1-309, 1-310, 1-311, 1-312, 1-316, 1-317, 1-318, 1-321, 1-322, 1-323, 1-324, 1-326, 1-327, 1-328, 1-334, 1-335, 1-336, 1-337, 1-338, 1-342, 1-343, 1-345, 1-346, 1-347, 1-348, 1-352, 1-353, 1-355, 1-356, 1-357, 1-358, 1-364, 1-365, 1-367, 1-378, 1-379, 1-380, 1-381, 1-382, 1-383, 1-384, 1-385, 1-386, 1-387, 1-388, 1-389, 1-390, 1-391, 1-392, 1-393, 1-394, 1-395, 1-396, 1-403, 1-404, 1-406, 1-407, 1-408, 1-410, 1-414, 1-415, 1-416, 1-418, 1-421, 1-422, 1-423, 1-426, 1-427, 1-429, 1-430, 1-433, 1-434, 1-436, 1-437, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-443, 1-445, 1-446, 1-447, 1-448, 1-449, 1-451, 1-452, 1-453, 1-454, 1-455, 1-457, 1-458, 1-459, 1-460, 1-461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-465, 1-468, 1-470, 1-472, 1-474, 1-476, 1-477, 1-479, 1-481, 1-482, 1-483, 1-484, 1-485, 1-486, 1-487, 1-488, 1-489, 1-490, 1-491, 1-492, 1-493, 1-495, 1-496, 1-498, 1-499, 1-500, 1-503, 1-504, 1-506, 1-509, 1-510, 1-511, 1-512, 1-513, 1-514, 1-515, 1-516, 1-517, 1-518, 1-519, 1-520, 1-521, 1-522, 1-524, 1-528, 1-529, 1-532, 1-534, 1-536, 1-537, 1-538, 1-539, 1-540, 1-545, 1-546, 1-547, 1-551, 1-553, 1-554, 1-555, 1-556, 1-558, 1-563, 1-568, 1-575, 1-582, 1-586, 1-592, 1-598, 1-601, 1-602, 1-603, 1-604, 1-605, 1-607, 1-609, 1-610, 1-611, 1-614, 1-616, 1-620, 1-624, 1-625, 1-627, 1-628, 1-631, 1-632, 1-635, 1-640, 1-645, 1-650, 1-653, 1-654, 1-655, 1-656, 1-658, 1-662, 1-663, 1-664, 1-666, 1-667, 1-668, 1-669, 1-670, 1-671, 1-672, 1-673, 1-674, 1-675, 1-676, 1-677, 1-679, 1-680, 1-682, 1-683, 1-684, 1-687, 1-688, 1-690, 1-693, 1-694, 1-695, 1-696, 1-697, 1-698, 1-699, 1-700, 1-701, 1-702, 1-703, 1-704, 1-705, 1-706, 1-707, 1-712, 1-713, 1-716, 1-718, 1-720, 1-721, 1-722, 1-723, 1-724, 1-729, 1-730, 1-731, 1-735, 1-737, 1-738, 1-739, 1-740, 1-742, 1-747, 1-752, 1-759, 1-766, 1-770, 1-776, 1-782, 1-785, 1-786, 1-787, 1-788, 1-789, 1-791, 1-793, 1-794, 1-795, 1-798, 1-800, 1-804, 1-808, 1-809, 1-811, 1-812, 1-815, 1-816, 1-819, 1-824, 1-829, 1-834, 1-837, 1-838, 1-839, 1-840, 1-842, 1-846, 1-847, 1-848, 1-850, 1-851, 1-852, 1-854, 1-856, 1-857, 1-862, 1-863, 1-864, 1-865, 1-868, 1-870, 1-873, 1-880, 1-883, 1-887, 1-890, 1-894, 1-895, 1-896, 1-897, 1-898, 1-901, 1-906, 1-907, 1-913, 1-915, 1-916, 1-917, 1-918, 1-919, 1-920, 1-921, 1-922, 1-923, 1-924, 1-925, 1-926, 1-927, 1-929, 1-930, 1-932, 1-933, 1-934, 1-937, 1-938, 1-940, 1-943, 1-944, 1-945, 1-946, 1-947, 1-948, 1-949, 1-950, 1-951, 1-952, 1-953, 1-954, 1-955, 1-956, 1-957, 1-962, 1-963, 1-966, 1-968, 1-970, 1-971, 1-972, 1-973, 1-974, 1-979, 1-980, 1-981, 1-985, 1-987, 1-988, 1-989, 1-990, 1-992, 1-997, 1-1002, 1-1009, 1-1016, 1-1020, 1-1026, 1-1032, 1-1035, 1-1036, 1-1037, 1-1038, 1-1039, 1-1041, 1-1043, 1-1044, 1-1045, 1-1048, 1-1050, 1-1054, 1-1058, 1-1059, 1-1061, 1-1062, 1-1065, 1-1066, 1-1069, 1-1074, 1-1079, 1-1084, 1-1087, 1-1088, 1-1089, 1-1090, 1-1092, 1-1096, 1-1097, 1-1098, 1-1100, 1-1101, 1-1102, 1-1103, 1-1104, 1-1105, 1-1106, 1-1107, 1-1108, 1-1115, 1-1120, 1-1122, 1-1124, 1-1126, 1-1127, 1-1128, 1-1129, 1-1130, 1-1131, 1-1141, 1-1144, 1-1156, 1-1160, 1-1161, 1-1162, 1-1163, 1-1166, 1-1167, 1-1168, 1-1178, 1-1179, 1-1182, 1-1187, 1-1191, 1-1193, 1-1197, 1-1198, 1-1202, 1-1203, 1-1204, 1-1205, 1-1208, 1-1212, 1-1213, 1-1224, 1-1227, 1-1230, 1-1231, 1-1234, 1-1236, 1-1237, 1-1238, 1-1241, 1-1245, 1-1246, 1-1256, 1-1260, 1-1263, 1-1264, 1-1267, 1-1269, 1-1270, 1-1271, 1-1274, 1-1278, 1-1279, 1-1289, 1-1299, 1-1309, 1-1319, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-14, 2-15, 2-17, 2-18, 2-19, 2-22, 2-23, 2-25, 2-28, 2-29, 2-30, 2-31, 2-32, 2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 2-37, 2-38, 2-39, 2-40, 2-41, 2-43, 2-47, 2-48, 2-51, 2-53, 2-55, 2-56, 2-57, 2-58, 2-59, 2-64, 2-65, 2-66, 2-70, 2-72, 2-73, 2-74, 2-75, 2-77, 2-82, 2-87, 2-94, 2-101, 2-105, 2-111, 2-117, 2-120, 2-121, 2-122, 2-123, 2-124, 2-126, 2-128, 2-129, 2-130, 2-133, 2-135, 2-139, 2-143, 2-144, 2-146, 2-147, 2-150, 2-151, 2-155, 2-159, 2-164, 2-169, 2-172, 2-173, 2-174, 2-175, 2-177, 2-181, 2-182, 2-183, 2-185, 2-186, 2-187, 2-188, 2-189, 2-190, 2-191, 2-192, 2-193, 2-198, 2-200, 2-205, 2-207, 2-209, 2-211, 2-212, 2-213, 2-214, 2-215, 2-216, 2-226, 2-229, 2-241, 2-245, 2-246, 2-247, 2-248, 2-251, 2-252, 2-253, 2-263, 2-264, 2-267, 2-272, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-14, 3-15, 3-17, 3-18, 3-19, 3-22, 3-23, 3-25, 3-28, 3-29, 3-30, 3-31, 3-32, 3-33, 3-34, 3-35, 3-36, 3-37, 3-38, 3-39, 3-40, 3-41, 3-42, 3-47, 3-48, 3-51, 3-53, 3-55, 3-56, 3-57, 3-58, 3-59, 3-64, 3-65, 3-66, 3-70, 3-72, 3-73, 3-74, 3-75, 3-77, 3-82, 3-87, 3-94, 3-101, 3-105, 3-111, 3-117, 3-120, 3-121, 3-122, 3-123, 3-124, 3-126, 3-128, 3-129, 3-130, 3-133, 3-135, 3-139, 3-143, 3-144, 3-146, 3-147, 3-150, 3-151, 3-154, 3-159, 3-164, 3-169, 3-172, 3-173, 3-174, 3-175, 3-177, 3-181, 3-182, 3-183, 3-185, 3-186, 3-187, 3-188, 3-189, 3-190, 3-191, 3-192, 3-193, 3-198, 3-200, 3-205, 3-207, 3-209, 3-211, 3-212, 3-213, 3-214, 3-215, 3-216, 3-226, 3-229, 3-241, 3-245, 3-246, 3-247, 3-248, 3-251, 3-252, 3-253, 3-263, 3-264, 3-267, 3-272, 4-1, 4-2, 4-8, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-19, 4-23, 4-24, 4-31, 4-33, 4-34, 4-35, 4-41, 4-45, 4-46, 4-47, 4-48, 4-49, 4-52, 4-56, 4-57, 4-64, 4-66, 4-67, 4-68, 4-74, 4-78, 4-79, 4-80, 4-81, 4-82, 4-85, 4-89, 4-90, 4-97, 4-99, 4-107, 4-108, 4-110, 4-111, 4-113, 4-114, 4-115, 4-118, 4-122, 4-123, 4-130, 4-140, 4-141, 4-144, 4-146, 4-147, 4-148, 4-151, 4-155, 4-156, 4-163, 4-173, 4-174, 4-176, 4-177, 4-178, 4-179, 4-180, 4-181, 4-184, 4-189, 4-196, 5-1, 5-2, 5-8, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-19, 5-23, 5-24, 5-31, 5-33, 5-34, 5-35, 5-41, 5-45, 5-46, 5-47, 5-48, 5-49, 5-52, 5-56, 5-57, 5-64, 5-66, 5-67, 5-68, 5-74, 5-78, 5-79, 5-80, 5-81, 5-82, 5-85, 5-89, 5-90, 5-97, 5-99, 5-107, 5-108, 5-110, 5-111, 5-113, 5-114, 5-115, 5-118, 5-122, 5-123, 5-130, 5-140, 5-141, 5-144, 5-146, 5-147, 5-148, 5-151, 5-155, 5-156, 5-163, 5-166, 5-167, 5-173, 5-174, 5-176, 5-177, 5-178, 5-179, 5-180, 5-181, 5-184, 5-188, 5-189 y 5-196.

Adicionalmente, son compuestos más preferentes los Compuestos N° 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-12, 1-29, 1-30, 1-32, 1-33, 1-38, 1-50, 1-51, 1-60, 1-61, 1-70, 1-78, 1-86, 1-87, 1-90, 1-102, 1-112, 1-139, 1-155, 1-163, 1-167, 1-177, 1-182, 1-192, 1-197, 1-207, 1-208, 1-210, 1-216, 1-226, 1-230, 1-231, 1-232, 1-233, 1-236, 1-237,

- 1-245, 1-246, 1-247, 1-248, 1-252, 1-254, 1-259, 1-265, 1-268, 1-269, 1-273, 1-280, 1-286, 1-295, 1-301, 1-309, 1-312, 1-321, 1-324, 1-334, 1-335, 1-345, 1-355, 1-367, 1-378, 1-379, 1-380, 1-381, 1-389, 1-390, 1-393, 1-394, 1-403, 1-406, 1-414, 1-421, 1-429, 1-436, 1-439, 1-442, 1-445, 1-448, 1-451, 1-454, 1-460, 1-461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-468, 1-476, 1-477, 1-481, 1-482, 1-483, 1-484, 1-485, 1-486, 1-487, 1-488, 1-489, 1-490, 1-496, 1-499, 1-509, 1-511, 1-513, 1-515, 1-516, 1-517, 1-519, 1-520, 1-522, 1-528, 1-538, 1-545, 1-546, 1-558, 1-563, 1-568, 1-575, 1-582, 1-586, 1-592, 1-602, 1-603, 1-616, 1-620, 1-635, 1-640, 1-645, 1-653, 1-654, 1-662, 1-666, 1-667, 1-668, 1-669, 1-670, 1-671, 1-672, 1-673, 1-674, 1-683, 1-695, 1-699, 1-700, 1-701, 1-703, 1-704, 1-729, 1-730, 1-731, 1-785, 1-786, 1-787, 1-788, 1-819, 1-824, 1-829, 1-837, 1-850, 1-851, 1-852, 1-856, 1-857, 1-862, 1-863, 1-864, 1-865, 1-868, 1-870, 1-873, 1-883, 1-890, 1-895, 1-896, 1-897, 1-898, 1-901, 1-906, 1-916, 1-917, 1-918, 1-923, 1-930, 1-933, 1-943, 1-945, 1-947, 1-949, 1-950, 1-951, 1-953, 1-954, 1-956, 1-972, 1-979, 1-992, 1-997, 1-1016, 1-1026, 1-1032, 1-1036, 1-1037, 1-1038, 1-1069, 1-1074, 1-1079, 1-1087, 1-1088, 1-1101, 1-1103, 1-1107, 1-1108, 1-1115, 1-1120, 1-1122, 1-1124, 1-1126, 1-1127, 1-1128, 1-1131, 1-1141, 1-1144, 1-1156, 1-1160, 1-1161, 1-1182, 1-1191, 1-1193, 1-1197, 1-1198, 1-1202, 1-1203, 1-1204, 1-1205, 1-1208, 1-1212, 1-1213, 1-1224, 1-1227, 1-1230, 1-1231, 1-1234, 1-1236, 1-1237, 1-1238, 1-1241, 1-1246, 1-1256, 1-1263, 1-1264, 1-1269, 1-1270, 1-1271, 1-1274, 1-1279, 1-1289, 1-1299, 1-1309, 1-1319, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-15, 2-18, 2-28, 2-30, 2-32, 2-34, 2-35, 2-36, 2-38, 2-39, 2-41, 2-47, 2-57, 2-64, 2-65, 2-66, 2-77, 2-82, 2-87, 2-94, 2-101, 2-105, 2-111, 2-121, 2-122, 2-135, 2-139, 2-155, 2-159, 2-164, 2-172, 2-173, 2-181, 2-185, 2-186, 2-187, 2-188, 2-189, 2-192, 2-193, 2-198, 2-200, 2-205, 2-207, 2-209, 2-211, 2-212, 2-213, 2-215, 2-216, 2-226, 2-245, 2-246, 2-247, 2-251, 2-252, 2-263, 2-264, 2-267, 3-1, 3-2, 3-3, 3-8, 3-9, 3-15, 3-18, 3-28, 3-30, 3-32, 3-34, 3-35, 3-36, 3-38, 3-39, 3-41, 3-47, 3-57, 3-64, 3-65, 3-66, 3-77, 3-82, 3-87, 3-94, 3-101, 3-105, 3-111, 3-120, 3-121, 3-122, 3-135, 3-139, 3-143, 3-154, 3-159, 3-164, 3-169, 3-172, 3-177, 3-185, 3-188, 3-189, 3-192, 3-193, 3-198, 3-200, 3-205, 3-207, 3-209, 3-211, 3-212, 3-213, 3-215, 3-216, 3-226, 3-229, 3-245, 3-246, 3-247, 3-267, 4-1, 4-8, 4-14, 4-15, 4-16, 4-24, 4-35, 4-41, 4-45, 4-46, 4-47, 4-48, 4-49, 4-56, 4-57, 4-64, 4-68, 4-78, 4-80, 4-81, 4-82, 4-89, 4-99, 4-107, 4-108, 4-113, 4-114, 4-115, 4-122, 4-140, 4-141, 4-144, 4-146, 4-147, 4-148, 4-151, 4-176, 4-179, 4-180, 4-181, 4-184, 4-189, 5-1, 5-8, 5-14, 5-15, 5-16, 5-24, 5-35, 5-41, 5-45, 5-46, 5-47, 5-48, 5-49, 5-56, 5-57, 5-64, 5-67, 5-68, 5-78, 5-80, 5-81, 5-82, 5-89, 5-99, 5-107, 5-108, 5-113, 5-114, 5-115, 5-122, 5-140, 5-141, 5-144, 5-146, 5-147, 5-148, 5-151, 5-166, 5-167, 5-176, 5-179, 5-180, 5-181, 5-184 y 5-189,

particular y preferentemente

- Compuesto N° 1-1: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-2: 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 30 Compuesto N° 1-3: 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-4: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-5: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-6: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-7: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 35 Compuesto N° 1-8: 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-9: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-10: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-12: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-32: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 40 Compuesto N° 1-50: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-51: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-60: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-61: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-86: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 45 Compuesto N° 1-90: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-102: 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,
- Compuesto N° 1-112: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin

-4-ona,

Compuesto N° 1-197: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-207: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

5 Compuesto N° 1-208: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-216: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-220: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

10 Compuesto N° 1-231: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etinil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-232: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-233: 3-(2-butilil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-236: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona,

15 Compuesto N° 1-237: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-245: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-334: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-378: 3-bencil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

20 Compuesto N° 1-379: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-380: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

25 Compuesto N° 1-381: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-389: 3-(2-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-390: 3-(3-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

30 Compuesto N° 1-393: 3-(3-carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-439: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

35 Compuesto N° 1-445: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-460: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-476: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-482: 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

40 Compuesto N° 1-483: 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-486: 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-545: 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

Compuesto N° 1-666: 2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

- Compuesto N° 1-667: 3-cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-668: 3-bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-850: 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-851: 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 5 Compuesto N° 1-852: 3-bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-870: 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-917: 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-918: 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-923: 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 10 Compuesto N° 1-1101: 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-1191: 3-cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-1224: 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-1256: 2-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 15 Compuesto N° 1-1289: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-1299: 3-(sec-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 1-1309: 3-(terc-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 20 Compuesto N° 1-1319: 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 2-2: 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 2-4: 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 2-5: 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 25 Compuesto N° 2-38: 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 3-1: 2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 4-35: 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 30 Compuesto N° 4-68: 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 Compuesto N° 5-67: 2-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,
 35 Compuesto N° 5-166: 2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y
 Compuesto N° 5-167: 3-cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona.

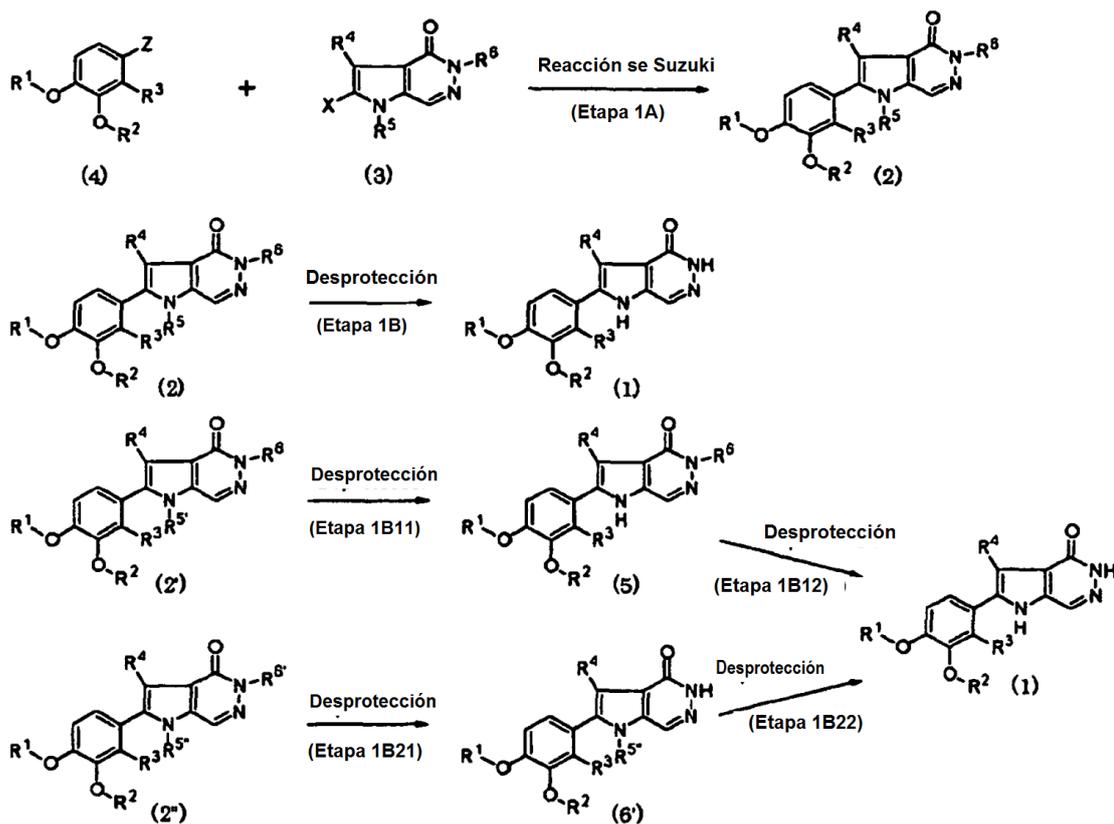
Efectos de la invención

- 40 El compuesto de pirrolopiridazinona de la presente invención, representado por la fórmula (1), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene excelentes propiedades en cuanto a solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, transferabilidad tisular, biodisponibilidad (BA), actividad *in vitro*, actividad *in vivo*, rapidez para mostrar efectos medicinales, continuidad de efectos medicinales, estabilidad física, interacción con medicamentos, toxicidad, etc., también presenta excelente actividad inhibiendo la PDE4, y menos

frecuencia de efectos secundarios tales como emesis, etc., por lo tanto de acuerdo con la presente invención, es útil como un agente profiláctico o para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en la que participa la PDE4 (por ejemplo, asma bronquial (incluyendo asma atópica), EPOC, bronquitis crónica, neumonía, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), etc.) (particularmente se espera que sea útil como agente profiláctico o para el tratamiento de asma bronquial y EPOC). Además, el Compuesto (1) de la presente invención es útil como un agente para la prevención y el tratamiento de otras enfermedades conocidas en las que la participa la PDE4, por ejemplo, enfermedades relacionadas con citocinas (IL-1, IL-4, IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral)), etc., (por ejemplo, reumatismo crónico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome de choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección (bacteriana y vírica), fallo circulatorio (insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, infarto cardíaco, apoplejía cerebral), etc.), y similares.

El compuesto de pirrolopiridazinona de la presente invención puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

[Procedimiento de preparación 1]



en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^5 representa un grupo 4-metoxibencilo, un grupo metoximetilo (en lo sucesivo abreviado como MOM), un grupo metoxietoximetilo (en lo sucesivo abreviado como MEM), un grupo benciloximetilo (en lo sucesivo abreviado como BOM), un grupo 2-trimetilsililetoximetilo (en lo sucesivo abreviado como SEM), un grupo terc-butoxicarbonilo (en lo sucesivo abreviado como BOC) o un grupo tetrahidropiraniilo (en lo sucesivo abreviado como THP), R^6 representa un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM, grupo BOC o grupo THP, $R^{5'}$ representa un grupo SEM o un grupo BOM (con la condición de que cuando $R^{5'}$ sea un grupo BOM, R^6 no sea un grupo BOM), $R^{5''}$ representa un grupo BOM, $R^{6'}$ representa un grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM, grupo BOC o grupo THP, X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, Z representa un grupo dihidroxiborilo o un grupo éster de ácido borónico, tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolanilo, etc.

El procedimiento de preparación 1 es un procedimiento para preparar el Compuesto (1) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto de pirrolopiridazinona (3) con un compuesto de ácido borónico (4) para preparar el compuesto intermedio (2), y después, y después retirando simultáneamente o por etapas dos grupos protectores.

[Etapa 1A]

La etapa 1A es una reacción denominada Suzuki, y es una etapa de preparación del Compuesto (2), haciendo reaccionar el Compuesto (3) con el Compuesto (4) en un disolvente inerte y en una atmósfera de gas inerte, en presencia de una base o un fluoruro (con la condición de que R^5 sea un grupo SEM, se prefiere una base) y en presencia de un catalizador de paladio.

Como catalizador de paladio que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un paladio metálico, tal como paladio-carbón activo o negro de paladio, etc.; un complejo de organopaladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, etc.; o una sal de paladio, tal como cloruro de paladio o acetato de paladio, etc. y similares, preferentemente tetraquis (trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio. Una cantidad de paladio que debe usarse como catalizador es generalmente de cantidad molar de 0,0001 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,005 a 0,3 veces en base a 1 mol del Compuesto (3).

En consecuencia, cuando se usa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, cloruro de paladio o acetato de paladio como catalizador, se prefiere particularmente que co-presente un compuesto de organofosfina.

Como compuesto de organofosfina que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, tributilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, triciclohexilfosfina, butil-di-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina, tri(o-tolil)-fosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno, etc., preferentemente triciclohexilfosfina, butil-di-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo. Una cantidad del compuesto de organofosfina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 2,5 veces en base a 1 mol de paladio.

Como base o fluoruro que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un acetato de metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico, etc.; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, etc.; un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato sódico o fosfato potásico, etc.; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, etc.; un hidróxido de amonio cuaternario, tal como hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio o hidróxido de tetrabutilamonio, etc.; o un fluoruro, tal como fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de tetrabutilamonio, etc., preferentemente carbonato sódico o fosfato potásico. Una cantidad de la base o fluoruro que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 5 en base a 1 mol del compuesto (3).

Como gas inerte que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un gas nitrógeno, helio o argón, etc.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no se limita específicamente siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida, un catalizador y una base (o un fluoruro) con una cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente tolueno, disolvente mixto de tolueno-etanol-agua o disolvente mixto de tolueno-agua.

Una cantidad del compuesto (4) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (3).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 50 °C a 150 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

La Etapa 1B, (Etapa 1B11-Etapa 1B12) y (Etapa 1B21-Etapa 1B22) son todas etapas para la preparación del Compuesto (1) de la presente invención mediante la retirada de un grupo protector a partir del Compuesto (2).

(A) La Etapa 1B es una etapa de preparación del Compuesto (?)1 de la presente invención mediante la retirada simultánea de R^5 y R^6 que son grupos protectores del Compuesto (2).

(B) La (Etapa 1B11-Etapa 1B12) y (Etapa 1B21-Etapa 1B22) son etapas de preparación del Compuesto (1) de la presente invención mediante la retira por etapas de cada uno de R^{5a} y R^{6a} , así como de R^{6b} y R^{5b} que son grupos protectores.

[Etapa 1B]

En la etapa 1B, para retirar simultáneamente R^5 y R^6 , es necesario seleccionar una combinación opcional de R^5 y R^6 ,

y con combinaciones respectivas, se realiza mediante un tratamiento en condiciones ácidas, un tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación o tratamiento en condiciones de tratamiento en flúor con condiciones específicas.

5 Como una combinación de R⁵ y R⁶ para retirarlos en condiciones ácidas, es adecuada una combinación en la que R⁵ y R⁶ son un grupo 4-metoxibencilo, grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM, grupo BOC o grupo THP. Como una combinación de R⁵ y R⁶ para retirarlos en condiciones de descomposición por hidrogenación, es adecuada una combinación en la que R⁵ es un grupo BOM y R⁶ es un grupo bencilo o grupo BOM.

10 Para retirarlos en condiciones de tratamiento con flúor con condiciones específicas, es adecuada una combinación en la que R⁵ y R⁶ son grupos SEM, y, por ejemplo, es necesario realizar la reacción en condiciones específicas, es decir, ésta se realiza en un disolvente inerte y a una temperatura de reacción de 80 °C o superior.

Cuando la Etapa 1B se realiza en condiciones ácidas, ésta se realiza en un disolvente inerte mediante tratamiento con un ácido o un ácido de Lewis.

15 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente metanol, etanol o 1,4-dioxano.

20 Como el ácido o ácido de Lewis que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un gas de cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético o complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, etc., preferentemente un gas de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

Una cantidad del ácido que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 10 a 2000 veces, preferentemente de 30 a 300 veces en base a 1 mol del Compuesto (2).

25 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 15 °C a 150 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

30 Cuando la Etapa 1B se realiza en condiciones de descomposición por hidrogenación (el caso en el que la R⁵ de un compuesto es un grupo BOM y R⁶ es un grupo bencilo o un grupo BOM), ésta se realiza en un disolvente inerte en presencia de un catalizador. Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente metanol o etanol.

40 Como catalizador que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, paladio-carbono activo, platino-carbono activo, negro de platino, rodio-carbono activo o níquel Raney, etc., preferentemente, paladio-carbono activo o níquel Raney. Una cantidad del catalizador que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,0005 a 1 veces, preferentemente de 0,01 a 0,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (2).

En consecuencia, puede añadirse un ácido como aditivo para promover la reacción.

45 Como el ácido que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un gas de cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, etc., preferentemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético. Una cantidad del ácido que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,5 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (2). Una presión parcial de hidrógeno en la reacción de descomposición por hidrogenación es generalmente de 1 atm a 10 atm, preferentemente de 1 atm a 5 atm.

50 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 15 °C a 80 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es normalmente de 15 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

Cuando la Etapa 1B se realiza en condiciones de tratamiento con flúor, las condiciones de reacción específicas (el caso en el que R^5 y R^6 de un compuesto son ambos grupos SEM) son como se indican a continuación.

5 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o N,N-dimetilacetamida, etc.; un éter, tal como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; o un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc., preferentemente N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o N,N-dimetilacetamida.

10 Como el fluoruro que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de tetrabutilamonio, etc. Una cantidad del fluoruro que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 5 a 15 veces en base a 1 mol del Compuesto (2).

Para promover la reacción, puede añadirse una amina, por ejemplo, amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina o etilendiamina, etc.. Una cantidad de la amina que se usa es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 15 veces en base a 1 mol del Compuesto (2).

15 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 80 °C a 150 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es normalmente de 15 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

20 La (Etapa 1B11-Etapa 1B12) con etapas de retirada de grupos protectores en el orden de R^5 en primer lugar, y después R^6 .

En la (Etapa 1B11-Etapa 1B12), para preparar el Compuesto (1) de la presente invención a partir del Compuesto (2'), es necesario seleccionar condiciones de reacción adecuadas en una combinación de R^5 y R^6 .

[Etapa 1B11]

25 En la Etapa 1B11, como un procedimiento de tratamiento de la retirada de R^5 , es adecuado (Tratamiento 1) un tratamiento con un fluoruro en el caso de que R^5 sea un grupo SEM, o

(Tratamiento 2) un tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación, en el que R^5 es un grupo BOM, y R^6 es un grupo distinto del grupo BOM.

(Tratamiento 1)

30 Una etapa de preparación de un Compuesto (5) a partir del Compuesto (2') (el caso en el que R^5 sea un grupo SEM) de la Etapa 1B11 se realiza en presencia de un disolvente inerte mediante tratamiento con un fluoruro.

35 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un éster, tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2- dimetoxietano.

Como el fluoruro que debe usarse, pueden mencionarse, fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de tetrabutilamonio, etc. Una cantidad del fluoruro que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 5 a 15 veces en base a 1 mol del Compuesto (2').

40 Para promover la reacción, puede añadirse un derivado de amina, tal como amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina o etilendiamina, etc.

Una cantidad del derivado de amina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 5 a 15 veces en base a 1 mol del Compuesto (2').

45 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de una clase y una cantidad que se use de material de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 15 °C a 80 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 a 24 horas.

(Tratamiento 2)

50 Una etapa de preparación de un Compuesto (5) a partir del Compuesto (2') (el caso en el que R^5 sea un grupo BOM, y

R⁶ sea un grupo distinto del grupos BOM) de la Etapa 1B11 se realiza de la misma manera que en el tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación de la "Etapa 1B" mencionada anteriormente.

[Etapa 1B12]

5 En la Etapa 1B12, como un procedimiento de tratamiento de la retirada de R⁶, es adecuado (Tratamiento 3) un tratamiento en condiciones ácidas en el que R⁶ es un grupo 4-metoxibencilo, grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM, grupo BOC o grupo THP, (Tratamiento 4) un tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación fuertes en el que R⁶ es un grupo bencilo, o (Tratamiento 5) un tratamiento mediante un fluoruro en el que R⁶ es un grupo SEM.

(Tratamiento 3)

10 La etapa de preparación del Compuesto (1) de la presente invención a partir del Compuesto (5) de la Etapa 1B12 puede realizarse en el mismo tratamiento, en condiciones ácidas de la "Etapa 1B" mencionada anteriormente.

(Tratamiento 4)

15 En la etapa de preparación del Compuesto (1) de la presente invención a partir del Compuesto (5) de la Etapa 1B12, las condiciones de descomposición por hidrogenación fuerte cuando la R⁶ del Compuesto (5) es un grupo bencilo se refieren a las mismas condiciones de tratamiento de las condiciones de descomposición por hidrogenación de la "Etapa 1B" mencionada anteriormente excepto porque se usa ácido acético como un disolvente inerte, una temperatura de la reacción está preferentemente en el intervalo de 80 °C a 110 °C, un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., preferentemente de 6 a 48 horas.

(Tratamiento 5)

20 Una etapa de preparación de un Compuesto (1) de la presente invención a partir del compuesto (5) en la que R⁶ es un grupo SEM de la Etapa 1B12, puede realizarse de la misma manera que en el (Tratamiento 1) mencionado anteriormente de la "Etapa 1B11" mencionada anteriormente. Para promover la reacción, puede añadirse bromuro de litio.

25 Una cantidad del bromuro de litio que se usa es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces en base a 1 mol del Compuesto (5).

Las (Etapa 1B21-Etapa 1B22) son etapas de retirada de grupos protectores en el orden de R⁶ en primer lugar, y después R⁵.

30 En la (Etapa 1B21-Etapa 1B22), para preparar el Compuesto (1) de la presente invención a partir del Compuesto (2"), es necesario seleccionar condiciones de reacción adecuados en las etapas respectivas con una combinación adecuada de R⁵⁻ y R⁶.

[Etapa 1B21]

En la Etapa 1B21, como un procedimiento de tratamiento de la retirada de R⁶, es adecuado (Tratamiento 6) un tratamiento en condiciones ácidas relativamente débiles cuando R⁵⁻ es un grupo BOM, y R⁶ es un grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM, grupo BOC o grupo THP.

35 (Tratamiento 6)

La etapa de preparación del Compuesto (6') a partir del Compuesto (2") de la Etapa 1B21 puede realizarse de la misma manera que en el tratamiento en condiciones ácidas de la "Etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por la temperatura de la reacción y el tiempo de reacción.

40 Una temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 15 °C a 60 °C. Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas.

[Etapa 1B22]

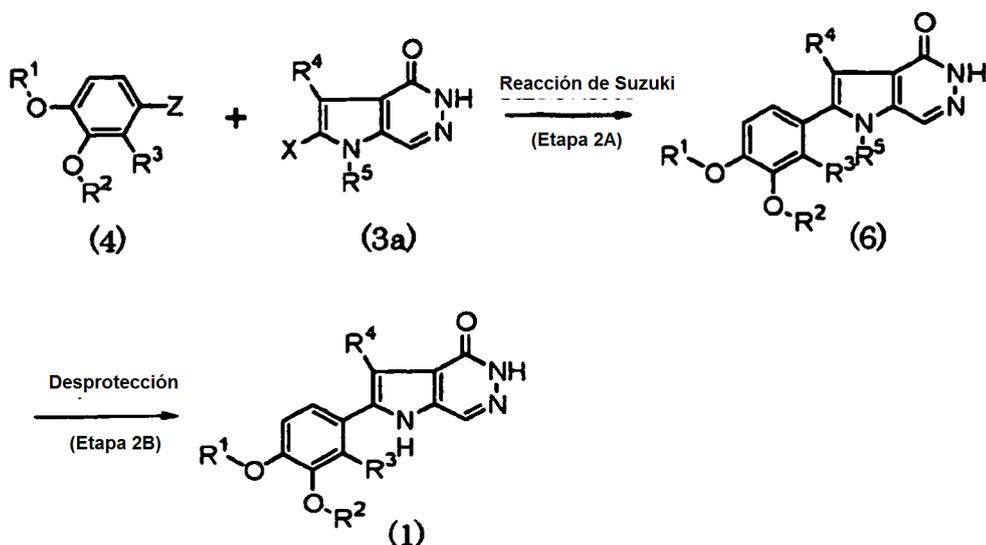
En la Etapa 1B22, como un procedimiento de tratamiento de la retirada de R⁵⁻, es adecuado el (Tratamiento 7) en la Etapa 1B, un tratamiento en condiciones ácidas más fuertes que las de las condiciones para la retirada de R⁶.

45 (Tratamiento 7)

En la etapa de preparación del Compuesto (1) de la presente invención a partir del Compuesto (6') de la Etapa 1B22, un tratamiento en condiciones ácidas más fuertes que las de las condiciones para la retirada de R⁶ en la "Etapa 1B" son las mismas condiciones de tratamiento que en las condiciones de tratamiento en condiciones ácidas de la "Etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por la temperatura de la reacción y el tiempo de reacción.

Una temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 50 °C a 150 °C, más preferentemente de 80 °C a 120 °C. Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es preferentemente de 1 hora a 48 horas, más preferentemente de 5 horas a 24 horas.

[Procedimiento de preparación 2]



5

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 2 es otro procedimiento de preparación del Compuesto (1) de la presente invención.

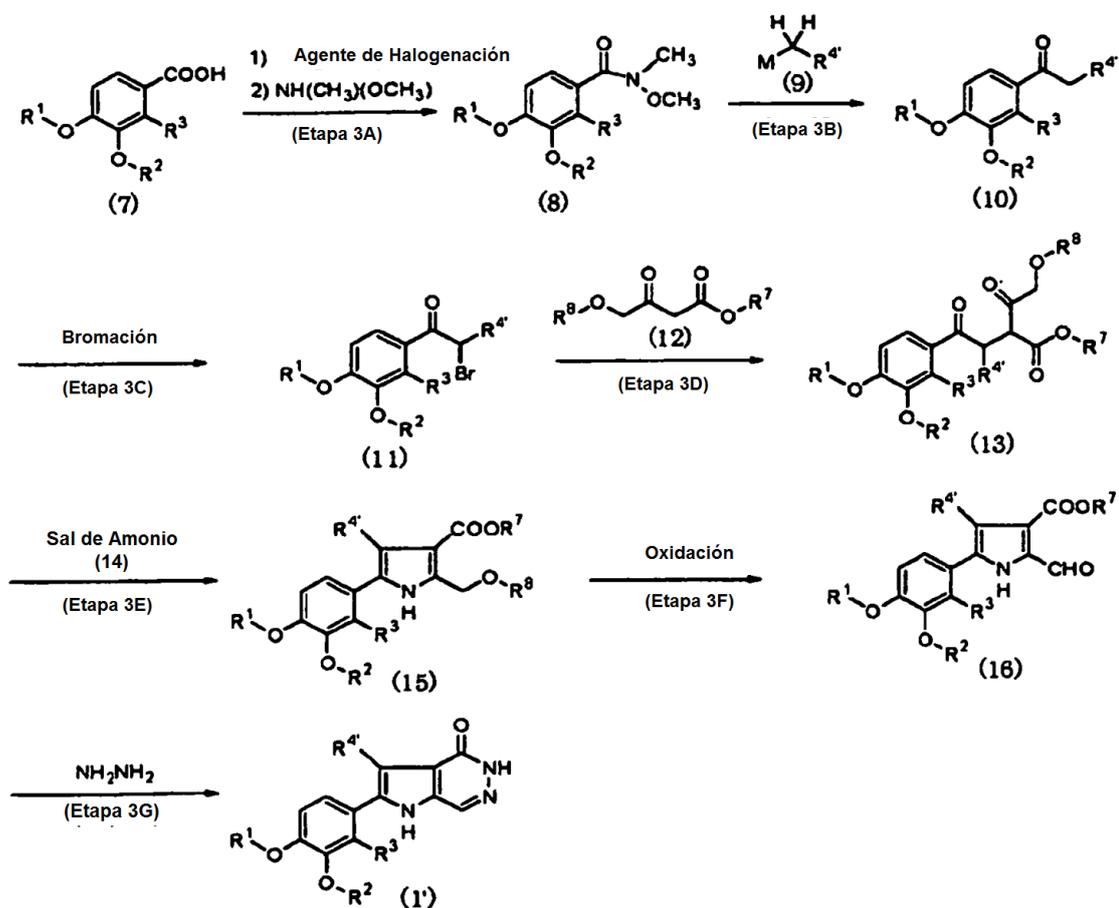
La Etapa 2A es una etapa de preparación del Compuesto (6) mediante Reacción de Suzuki de un compuesto de ácido bórico (4) y el Compuesto (3a). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (3a) en lugar del Compuesto (3), y usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio como catalizador.

La Etapa 2B es una etapa de preparación del Compuesto (1) de la presente invención mediante la retirada de un grupo protector de R^5 del Compuesto (6). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (6) en lugar del Compuesto (2).

En consecuencia, un compuesto en que R^1 es un grupo difluorometilo en el Compuesto (3) o el Compuesto (4) que se usa como una sustancia de partida en el "Procedimiento de preparación 1" y el "Procedimiento de preparación 2", y el Compuesto (2), el Compuesto (5) o el Compuesto (6) que es una sustancia intermedia, son compuestos nuevos, y pueden prepararse por uno cualquiera de los Procedimientos de preparación que se muestran como Procedimientos de preparación 4 a 31, o 43 a 47 que se mencionan más adelante.

También, un compuesto en el que R^1 en el Compuesto (4) es un grupo metilo se conoce convencionalmente, o puede prepararse a partir de un compuesto conocido convencionalmente mediante un procedimiento conocido convencionalmente (por ejemplo, véase Synthesis, 18, 2805 (2003)).

[Procedimiento de preparación 3]



en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo C_7-C_8 , un grupo de anillo aromático, un grupo de anillo heteroaromático o un grupo alquilo C_1-C_8 definido en R^4 , (el grupo aralquilo C_7-C_8 puede mencionarse, por ejemplo, como un grupo bencilo o fenilo, el grupo de anillo aromático puede mencionarse, por ejemplo, como un grupo fenilo o naftilo, preferentemente un grupo fenilo, y el grupo de anillo heteroaromático puede mencionarse, por ejemplo, como un grupo tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, etc., preferentemente un grupo tienilo, tiazolilo, pirazolilo o piridilo.), R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un grupo alquilo C_1-C_4 o un "grupo aralquilo C_7-C_8 que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2 ", (el grupo alquilo C_1-C_4 puede mencionarse, por ejemplo, como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, preferentemente un grupo metilo o etilo, el "grupo aralquilo C_7-C_8 que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2 " puede mencionarse, por ejemplo, como un grupo bencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 4-etoxibencilo, 3-etoxibencilo, 2-etoxibencilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-etoxifenilo o 2-etoxifenilo, etc., preferentemente un grupo bencilo o 4-metoxibencilo.), M representa un metal contrario, tal como $MgCl$, $MgBr$ o Li , etc. que forma un compuesto organometálico, tal como un reactivo de Grignard y un reactivo de organolitio, etc.

El Procedimiento de preparación 3 es un procedimiento para la preparación del Compuesto (1') de la presente invención mediante el uso de un compuesto ácido benzoico (7) como una sustancia de partida y construcción por etapas de un esqueleto de pirrolopiridazinona.

La Etapa 3A es una etapa de preparación de un compuesto de amida (8), haciendo reaccionar el Compuesto (7) con un agente de halogenación, en un disolvente inerte para conducir a un compuesto de haluro ácido, después, haciendo reaccionar el compuesto con una N , O -dimetilhidroxilamina en presencia de una base. El Compuesto (7) es un compuesto que se conoce convencionalmente, o puede prepararse mediante el "Procedimiento de preparación 41" que se menciona más adelante.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como cloroformo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, etc.; un éter, tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico o 1,2-dimetoxietano, etc.; una amida, tal como N,N -dimetilformamida,

N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida o un disolvente mixto de los cuales.

5 Como agente de halogenación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo o pentaclorigenato de fósforo, etc., preferentemente cloruro de tionilo. Una cantidad del agente de halogenación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (7).

Una cantidad de la N,O-dimetilhidroxilamina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 4,5 a 5,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (7).

10 Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, etc.; o una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, etc., preferentemente trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 20 veces en base a 1 mol del Compuesto (7).

15 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de -5 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

20 La Etapa 3B es una etapa de preparación de un compuesto carbonilo (10), haciendo reaccionar el Compuesto (8) con un compuesto organometálico (9), tal como un compuesto de organolitio o un compuesto de Grignard, etc., en un disolvente inerte.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico o 1,2-dimetoxietano, etc. o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico o un disolvente mixto de los cuales.

25 Como el compuesto organometálico (9) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un reactivo de organolitio, tal como metil-litio, butillitio, fenilo litio, etc.; o un reactivo de organomagnesio (reactivo de Grignard), tal como bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, bromuro de fenetilmagnesio, etc., preferentemente bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio o bromuro de fenetilmagnesio. Una cantidad del compuesto organometálico (9) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (8). Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de -5 °C a 50 °C.

35 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

40 La Etapa 3C es una etapa de preparación de un compuesto bromado (11) usando un agente de bromación en un disolvente inerte. Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, preferentemente metanol, isopropanol o tetrahidrofurano.

45 Como el agente de bromación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, bromo, tribromuro de benciltrimetilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de tetrametilamonio, tribromuro de tetraetilamonio, tribromuro de tetrabutilamonio o perbromuro de hidrobromuro de piridinio, etc., preferentemente bromo o tribromuro de trimetilfenilamonio. Una cantidad del agente de bromación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (10).

50 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de -5 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

La Etapa 3D es una etapa de preparación de un compuesto de dicetona (13) mediante la reacción del Compuesto (11)

y un derivado de éster del ácido acetoacético (12) en un disolvente inerte, en presencia de una base.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, preferentemente metanol o etanol.

Como el derivado de éster del ácido acetoacético (12) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, 4-benciloxi-3-oxobutirato metilo, 4-benciloxi-3-oxobutirato de etilo, 4-benciloxi-3-oxobutirato de propilo, 4-benciloxi-3-oxobutirato de isopropilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de metilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de etilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de propilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de isopropilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de metilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de etilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de propilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de isopropilo, 3-oxo-4-propoxibutirato de metilo, 3-oxo-4-propoxibutirato de etilo, 3-oxo-4-propoxibutirato de propilo, 3-oxo-4-propoxibutirato de isopropilo, 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de metilo, 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo, 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de propilo o 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de isopropilo, etc., preferentemente 4-benciloxi-3-oxobutirato de metilo, 4-benciloxi-3-oxobutirato de etilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de metilo, 4-metoxi-3-oxobutirato de etilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de metilo, 4-etoxi-3-oxobutirato de etilo, 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de metilo o 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo. Una cantidad del derivado de éster del ácido acetoacético (12) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (11). Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., preferentemente metóxido sódico o etóxido sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (11).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de -5 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

La Etapa 3E es una etapa de preparación de un compuesto de pirrol (15) mediante la reacción del Compuesto (13) y una sal de amonio (14) en un disolvente inerte.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente metanol o etanol.

Como la sal de amonio (14) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, formiato amónico, acetato amónico o amonio propionato, etc., preferentemente acetato amónico. Una cantidad de la sal de amonio (14) es generalmente una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (13).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 15 °C a 100 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

La Etapa 3F es una etapa de preparación de un compuesto de pirrol (16) mediante tratamiento del Compuesto (15) con un agente de oxidación en un disolvente inerte.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; a nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente un disolvente mixto de diclorometano y agua.

5 Como el agente de oxidación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona o nitrato amónico de cerio (IV), etc., preferentemente 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. Una cantidad del agente de oxidación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (15). Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de -5 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente 30 minutos a 48 horas.

10 La Etapa 3G es una etapa de preparación del Compuesto (1') de la presente invención que tiene un esqueleto de pirrolopiridazinona, haciendo reaccionar el Compuesto (16) con un monohidrato de hidrazina en un disolvente inerte.

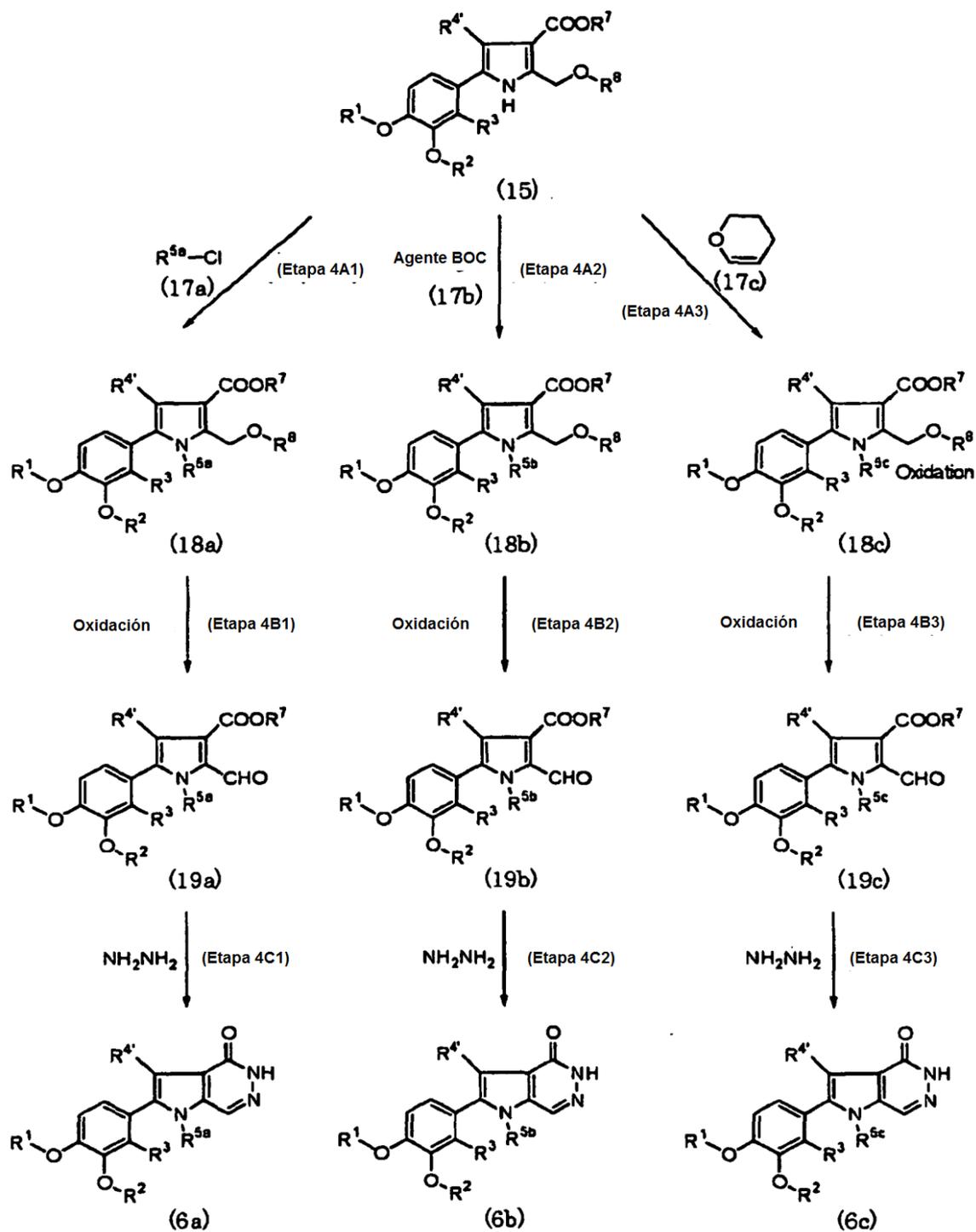
15 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, etilenglicol o dietilenglicol, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un éter, tal como 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente etilenglicol o dietilenglicol.

Una cantidad del monohidrato de hidrazina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (16).

20 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 300 °C, preferentemente de 50 °C a 200 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas.

[Procedimiento de preparación 4]



5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^{5a} representa un grupo 4-metoxibencilo, grupo MOM, grupo MEM, grupo BOM, grupo SEM o grupo THP, R^{5b} representa un grupo BOC, y R^{5c} representa un grupo THP.

El Procedimiento de preparación 4 es un procedimiento para la preparación del compuesto intermedio (6a), (6b) o (6c) del Procedimiento de preparación 1 a partir de un compuesto de pirrol (15), y comprende la Etapa 4A (Etapa 4A1, 4A2, 4A3), Etapa 4B (Etapa 4B1, 4B2, 4B3) y Etapa 4C (Etapa 4C1, 4C2, 4C3) correspondientes, respectivamente.

La Etapa 4A es una etapa de introducción de R^{5a} , R^{5b} o R^{5c} , que es un grupo protector correspondiente a los grupos

respectivos, haciendo reaccionar un compuesto de pirrol (15) con el Compuesto (17a), (17b) o (17c), y un procedimiento o condiciones para la introducción pueden hacer referencia a un libro escrito (véase W. Greene y P.G.H. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª Ed., John Wiley & Sons), etc., y no se limita específicamente por estas condiciones.

- 5 La Etapa 4A1 es una etapa de preparación del Compuesto (18a) en la que R^{5a} se introduce como un grupo protector en el grupo NH del anillo pirrol del Compuesto (15) haciendo reaccionar el compuesto (15) con el Compuesto (17a) en un disolvente inerte, en presencia de una base. El Compuesto (15) puede prepararse mediante la "Etapa 3e" mencionada anteriormente.

- 10 Como el Compuesto (17a) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de metoximetilo, cloruro de metoxietoximetilo, cloruro de benciloximetilo, cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo o cloruro de tetrahidropirranilo, etc. Una cantidad de un Compuesto (17a) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (15).

- 15 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente N,N-dimetilformamida, diclorometano o 1,2-dicloroetano.

- 20 En consecuencia, cuando el disolvente inerte es un éster, un nitrilo o un hidrocarburo alifático halogenado, una amina se prefiere como base.

- 25 Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un metal alcalino, tal como sodio metálico o potasio metálico, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, etc.; una amida de metal alcalino, tal como amida de litio, amida sódica, diisopropil amida de litio o litio bis(trimetilsilil)amida, etc.; un alcóxido de metal alcalino, tal como terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc.; o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina o 4-dimetilaminopiridina, etc., y similares, preferentemente sodio metálico, hidruro sódico, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (15).

- 30 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -80 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 60 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

- 35 La Etapa 4A2 es una etapa de preparación del Compuesto (18b) en la que R^{5b} se introduce en el grupo NH del anillo de pirrol del Compuesto (15) como un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto de pirrol (15) con el Compuesto (17b), en un disolvente inerte, en presencia de una base.

- 40 Como el Compuesto (17b) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, dicarbonato de di(terc-butilo), terc-butoxicarbonil azida o carbonato de terc-butilfenilo, etc., preferentemente terc-butoxi carbonil azida o carbonato de terc-butilfenilo. Una cantidad de un Compuesto (17b) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (15).

- 45 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente N,N-dimetilformamida.

- 50 Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un metal alcalino, tal como sodio metálico o potasio metálico, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, etc.; una amida de metal alcalino, tal como litio amida, amida sódica, diisopropilamida de litio o bistrimetilsililamida de litio, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, se prefiere hidruro sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (15). Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -80 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 60 °C.

- 55 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

La Etapa 4A3 es una etapa de preparación del Compuesto (18c) en la que R^{5c} se introduce en el grupo NH del anillo pirrol del Compuesto (15) como un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto de pirrol (15) con el Compuesto (17c) en un disolvente inerte, en presencia de un cloruro o un ácido, que es otro procedimiento para la introducción de un grupo THP.

- 5 Una cantidad del Compuesto (17c) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (15).

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano o 1,2-dicloroetano.

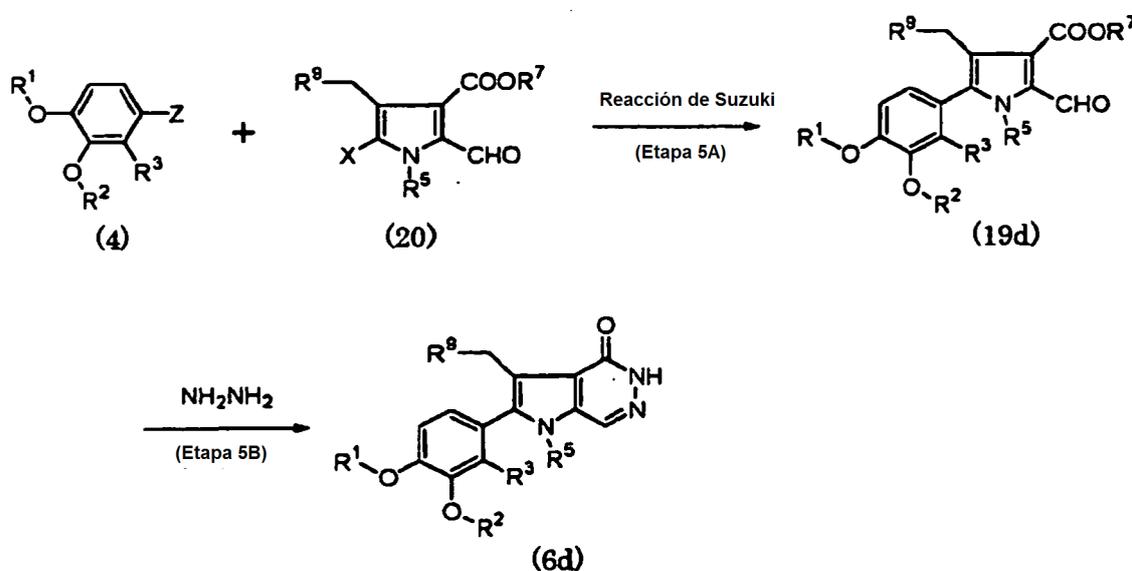
Como el cloruro o ácido que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un cloruro que genere un gas de cloruro de hidrógeno en un sistema, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de acetilo, etc.; un ácido, tal como un gas de cloruro de hidrógeno, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, etc., preferentemente un gas de cloruro de hidrógeno o ácido p-toluenosulfónico. Una cantidad del cloruro o del ácido que se usa es generalmente una cantidad molar de 0,05 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,1 a 0,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (15).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 4B (Etapas 4B1, 4B2 y 4B3) es una etapa de preparación de un compuesto de formilo correspondiente (19a), (19b) o (19c) tratando cada uno de los Compuestos (18a), (18b) o (18c) con un agente de oxidación. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3F" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (18a), (18b) o (18c) en lugar del Compuesto (15). La Etapa 4C (Etapas 4C1, 4C2 y 4C3) es una etapa de preparación del Compuesto (6a), (6b) o (6c), teniendo cada uno un esqueleto de pirrolopiridazinona correspondiente, haciendo reaccionar el Compuesto (19a), (19b) o (19c) con monohidrato de hidrazina, respectivamente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (19a), (19b) o (19c) en lugar del Compuesto (16).

[Procedimiento de preparación 5]



en las que R¹, R², R³, R⁵, R⁷, X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R⁹ representa "un grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c)", teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

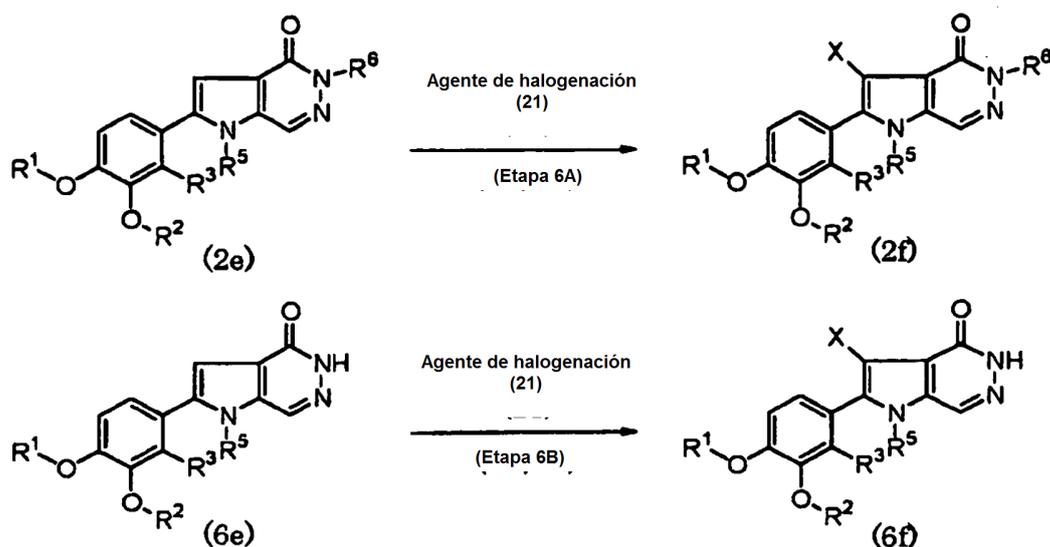
El Procedimiento de preparación 5 es un procedimiento para prepara el Compuesto (6d) en el que R⁴ del compuesto

intermedio (6) mencionado anteriormente es un grupo metilo sustituido con R⁹.

La Etapa 5A es una etapa de preparación del Compuesto (19) mediante reacción de Suzuki de un compuesto de ácido borónico (4) y un compuesto de pirrol (20). El Compuesto (4) puede prepararse por cualquier procedimiento de los que se mencionan a continuación "Procedimiento de preparación 28", "Procedimiento de preparación 29", "Procedimiento de preparación 30" o "Procedimiento de preparación 31". El Compuesto (20) puede prepararse por la siguiente "Etapa 23D" mencionada. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (20) en lugar del Compuesto (3).

La Etapa 5B es una etapa de preparación del Compuesto (6d) que tiene un esqueleto de pirrolopiridazinona, haciendo reaccionar el Compuesto (19d) con monohidrato de hidrazina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (19d) en lugar del Compuesto (16).

[Procedimiento de preparación 6]



en las que R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 6 es un procedimiento para preparar un compuesto en el que R⁴ del compuesto intermedio (2) mencionado anteriormente o el compuesto (6) es un átomo de cloro, bromo o yodo, respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende una etapa (Etapa 6A) para la preparación del Compuesto (2f) y una etapa (Etapa 6B) para la preparación del Compuesto (6f) usando cada una un agente de halogenación común (21).

La Etapa 6A es una etapa de preparación de un compuesto halogenado (2f), haciendo reaccionar el Compuesto (2e) con un agente de halogenación (21) en un disolvente inerte.

El Compuesto (2e) puede prepararse, por ejemplo, mediante la "Etapa 1A" mencionada anteriormente.

Como el agente de halogenación (21) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un agente de cloración, tal como cloro, cloruro de sulfuro o N-clorosuccinimida, etc.; un agente de bromación, tal como bromo, tribromuro de benciltrimetilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de tetrametilamonio, tribromuro de tetraetilamonio, tribromuro de tetrabutilamonio, perbromuro de hidrobromuro de piridinio o N-bromosuccinimida, etc.; o un agente de yodación, tal como yodo cloruro o N-yodosuccinimida, etc., y similares, preferentemente N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o cloruro de yodo.

Una cantidad del agente de halogenación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (2e).

En consecuencia, cuando se usa cloruro de yodo, es necesario añadir sulfato de magnesio, hidrogenocarbonato sódico y ϵ -caprolactama como aditivo.

En dicho caso, una cantidad del sulfato de magnesio es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces en base a 1 mol del Compuesto (2e).

Una cantidad del hidrogenocarbonato sódico que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces en base a 1 mol del Compuesto (2e).

Una cantidad de la ϵ -caprolactama que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (2e).

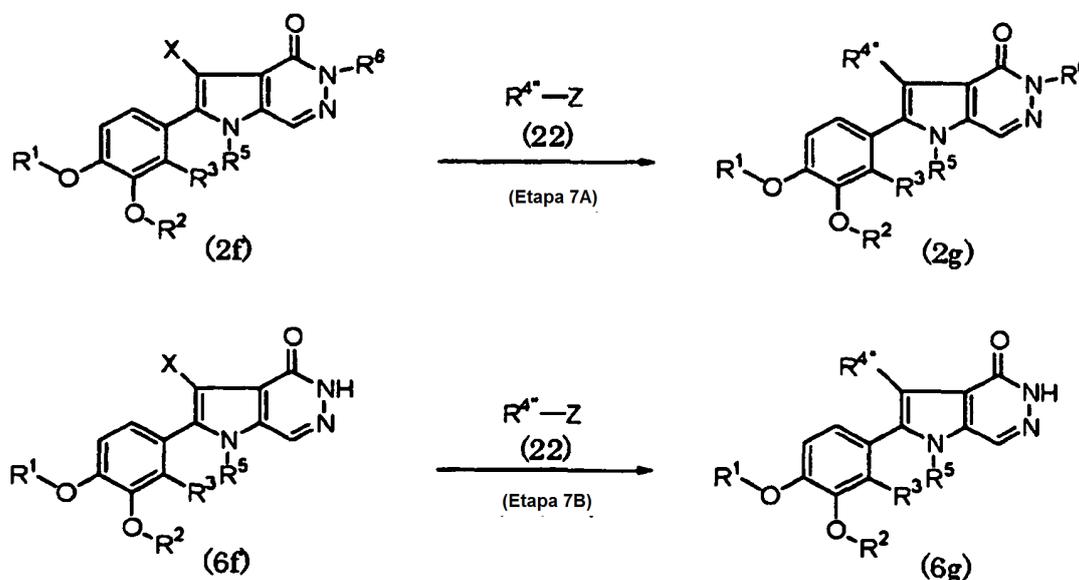
Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente acetonitrilo o 1,2-dicloroetano.

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de una clase, una cantidad que debe usarse de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 6B es una etapa de preparación de un compuesto halogenado (6f), haciendo reaccionar el Compuesto (6e) con un agente de halogenación (21) en un disolvente inerte. El Compuesto (6e) puede prepararse, por ejemplo, mediante la "Etapa 1A" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (6e) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 7]



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R^{4*} representa un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo alquenoilo C_2-C_6 , "un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b)", "un grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c)" o "un grupo alquilo C_1-C_2 que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo de Sustituyentes (c), y puede estar sustituido con un grupo hidroxilo" (con la condición de que el átomo de nitrógeno del grupo de anillo heteroaromático pueda desprotegerse con R^5). que se definen en R^4 .

El Procedimiento de preparación 7 es un procedimiento para preparar un compuesto en el que R^4 del compuesto intermedio (2) mencionado anteriormente o el compuesto (6) es R^{4*} . Este procedimiento de preparación comprende una etapa (Etapa 7A) para la preparación del Compuesto (2g) mediante la aplicación del Compuesto (2f) y un compuesto de ácido borónico (22) a una reacción de Suzuki, y una etapa (Etapa 7B) para la preparación del Compuesto (6g) mediante la aplicación del Compuesto (6f) y un compuesto de ácido borónico (22) a una reacción de Suzuki.

La Etapa 7A es una etapa de preparación del Compuesto (2g), haciendo reaccionar el Compuesto (2f) con el Compuesto (22) en presencia o ausencia de un disolvente inerte (preferentemente en presencia) y en presencia de una base o un fluoruro (con la condición de que R^5 sea un grupo SEM, se prefiere una base) y un catalizador de paladio.

El Compuesto (2f) puede prepararse mediante la "Etapa 6A" mencionada anteriormente.

5 Como el compuesto de ácido borónico (22) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un ácido alquilborónico, tal como ácido metilborónico, ácido etilborónico, ácido propilborónico, ácido butilborónico, ácido isobutilborónico, ácido hexilborónico o ácido octilborónico, etc.; un ácido alquenilborónico, tal como ácido
 10 cis-propenilborónico o ácido trans-propenilborónico, etc.; un ácido cicloalquilborónico, tal como ácido ciclopropilborónico, etc.; un ácido fenilborónico que puede estar sustituido, tal como ácido fenilborónico, ácido 2-carboxifenilborónico, ácido 3-carboxifenilborónico, ácido 4-carboxifenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 2,3-difluorofenilborónico, ácido 3,4-difluorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 2,3-diclorofenilborónico, ácido
 15 3,4-diclorofenilborónico, ácido 2-cianofenilborónico, ácido 3-hidroxifenilborónico, ácido 4-hidroxifenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 4-metilfenilborónico, ácido 3-isopropilfenilborónico, ácido 4-isopropilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 3-cianofenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido 3-trifluorometilfenilborónico, ácido 4-trifluorometilfenilborónico, ácido 2-metoxycarbonilfenilborónico o ácido 3-nitrofenilborónico, etc.; un ácido aralquilborónico, tal como ácido fenetilborónico, etc.; un ácido tienilborónico que puede estar sustituido, tal como ácido 2-tienilborónico, ácido 3-tienilborónico, ácido 5-ciano-2-tienilborónico o ácido 5-metil-2-tienilborónico, etc.; un ácido pirazolilborónico que puede estar sustituido, tal como ácido 1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolilborónico, etc.: o un éster pinacol del ácido borónico mencionado anteriormente, etc. Una cantidad de un Compuesto (22) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (2f).

20 Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (2f) en lugar del Compuesto (3), y el Compuesto (22) con el número equivalente mencionado anteriormente en lugar del Compuesto (4).

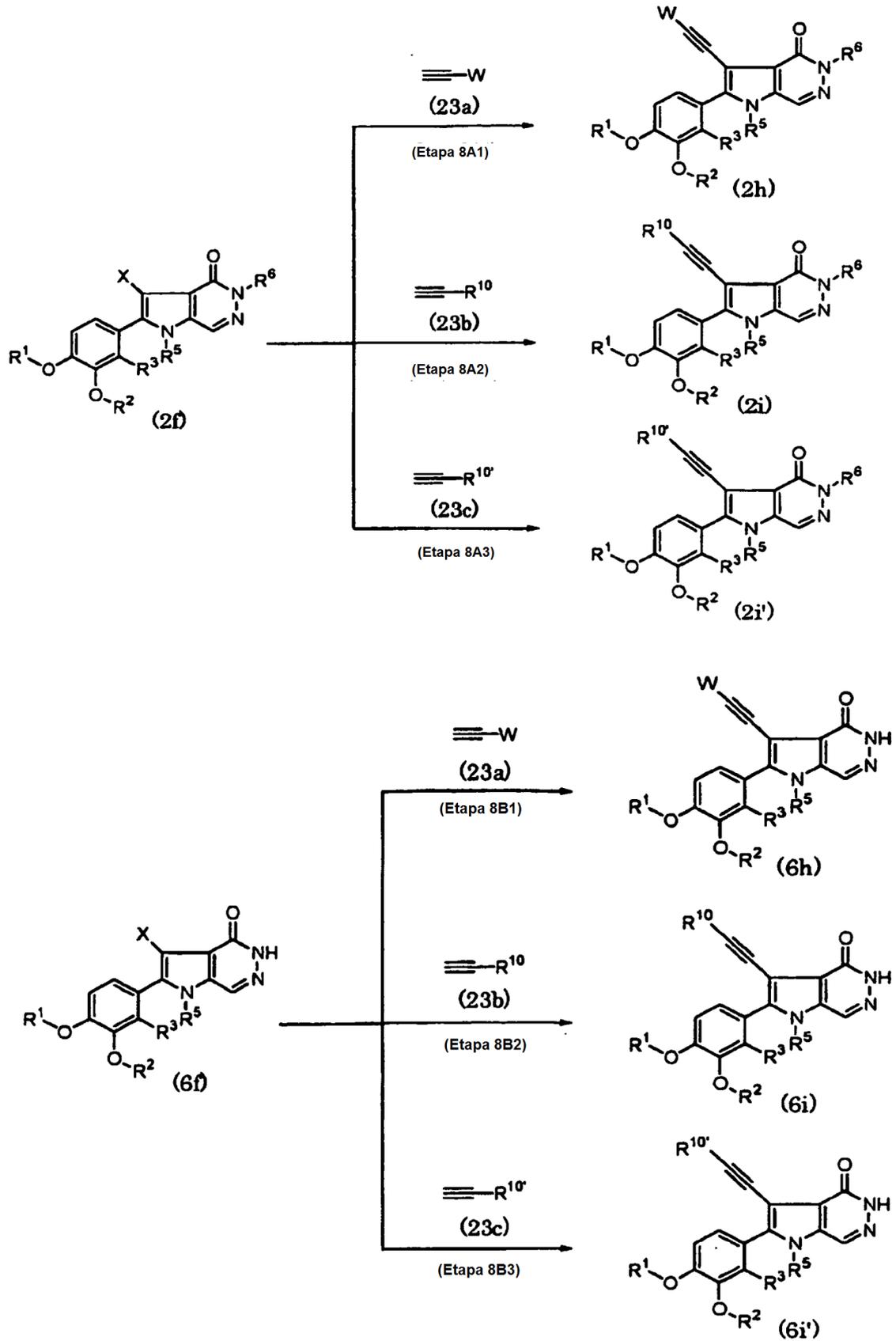
25 La Etapa 7B es una etapa de preparación del Compuesto (6 g), haciendo reaccionar el Compuesto (6f) con el Compuesto (22) en presencia o ausencia de un disolvente inerte (preferentemente en presencia) y en presencia una base o un fluoruro (con la condición de que R⁵ sea un grupo SEM, se prefiere una base) y un catalizador de paladio.

El Compuesto (6f) puede prepararse mediante la "Etapa 6B" mencionada anteriormente.

Una cantidad del Compuesto (22) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (6f).

30 Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (6f) en lugar del Compuesto (3) y el Compuesto (22) con el número equivalente mencionado anteriormente en lugar del Compuesto (4).

[Procedimiento de preparación 8]



5 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, W representa un grupo trimetilsililo o grupo trietilsililo, R¹⁰ representa "un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b)" o "un grupo alquilo C₁-C₆" (el "grupo alquilo C₁-C₆" tiene el mismo significado que el "grupo alquilo C₁-C₆" sin sustituir definido en R⁴) que tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, y R¹⁰ⁱ representa un grupo alquilo C₁-C₄, teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

EL Procedimiento de preparación 8 es un procedimiento para la preparación de un compuesto en el que un grupo etinilo, estando sustituido el extremo del mismo con W, R¹⁰ o R¹⁰ⁱ, se introduce en la posición 3 del anillo de pirrolopiridazina.

10 Este procedimiento de preparación comprende

(1) La Etapa 8A1 para la preparación del Compuesto (2h), haciendo reaccionar el Compuesto (2f) con un compuesto terminado de acetileno (23a),

(2) La Etapa 8A2 para la preparación del Compuesto (2i), haciendo reaccionar el Compuesto (2f) con un compuesto terminado de acetileno (23b),

15 (3) La Etapa 8A3 para la preparación del Compuesto (2i'), haciendo reaccionar el Compuesto (2f) con un compuesto terminado de acetileno (23c),

(4) La Etapa 8B1 para la preparación del Compuesto (6h), haciendo reaccionar el Compuesto (6f) con un compuesto terminado de acetileno (23a),

20 (5) La Etapa 8B2 para la preparación del Compuesto (6i), haciendo reaccionar el Compuesto (6f) con un compuesto terminado de acetileno (23b), y

(6) La Etapa 8B3 para la preparación del Compuesto (6i'), haciendo reaccionar el Compuesto (6f) con un compuesto terminado de acetileno (23c).

25 Estas 6 Etapas pueden realizarse cada una mediante la reacción de un compuesto de halógeno and un compuesto terminado de acetileno, que es la denominada reacción de Sonogashira, en presencia de un catalizador de paladio, yoduro cuproso y una amina.

La Etapa 8A1 es una etapa de preparación del Compuesto (2h), haciendo reaccionar el Compuesto (2f) con el Compuesto (23a), en una atmósfera de gas inerte, en presencia de un catalizador de paladio, yoduro cuproso y una amina, y en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte.

El Compuesto (2f) puede prepararse mediante la "Etapa 6A" mencionada anteriormente.

30 Como gas inerte que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, gas helio o argón, etc. Como catalizador de paladio que debe usarse, puede usarse el catalizador de paladio mencionado en la "Etapa A1" mencionada anteriormente. En consecuencia, cuando se usa tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio, cloruro de paladio o acetato de paladio como catalizador, se prefiere particularmente que coexista un compuesto de organofosfina.

35 Una cantidad del paladio que debe usarse como catalizador en este caso es generalmente una cantidad molar de 0,0001 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,005 a 0,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (2f).

Como compuesto de organofosfina que debe usarse, se prefiere trifenilfosfina o tri(o-tolil)fosfina. Una cantidad del compuesto de organofosfina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 5 veces en base a 1 mol del paladio.

40 Una cantidad del yoduro cuproso que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces en base a 1 mol del paladio.

Como la amina que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, isopropilamina, butilamina, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, preferentemente, diisopropilamina. Una cantidad de la amina que se usa es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 5 veces en base a 1 mol del Compuesto (2f), y puede usarse notablemente en exceso como disolvente.

45 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-pirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.;
50 o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o acetonitrilo.

Una cantidad del Compuesto (23a) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (2f).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 50 °C a 150 °C.

- 5 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 240 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

La Etapa 8A2 se realiza de la misma manera que la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (23b) en lugar del Compuesto (23a).

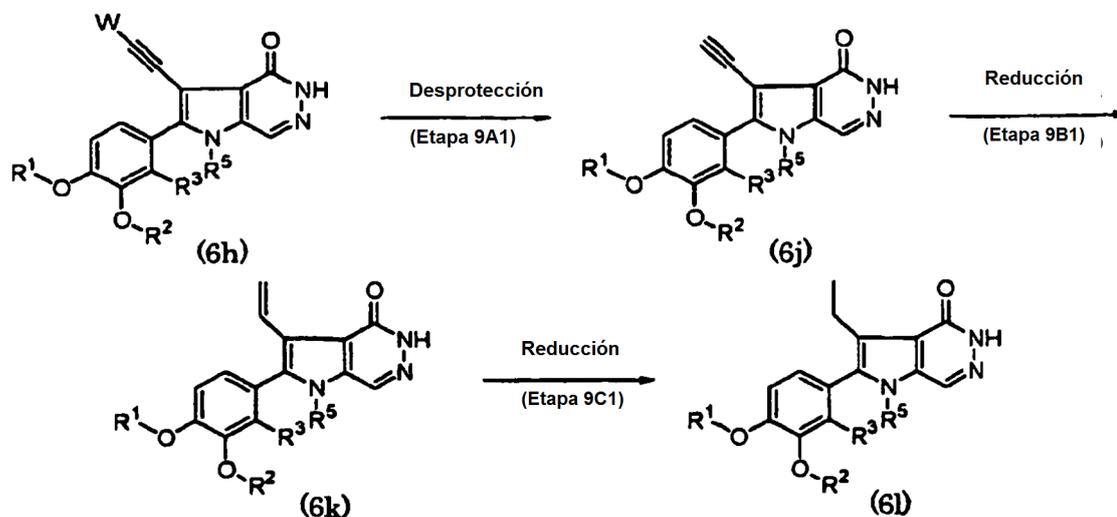
- 10 La Etapa 8A3 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (23c) en lugar del Compuesto (23a).

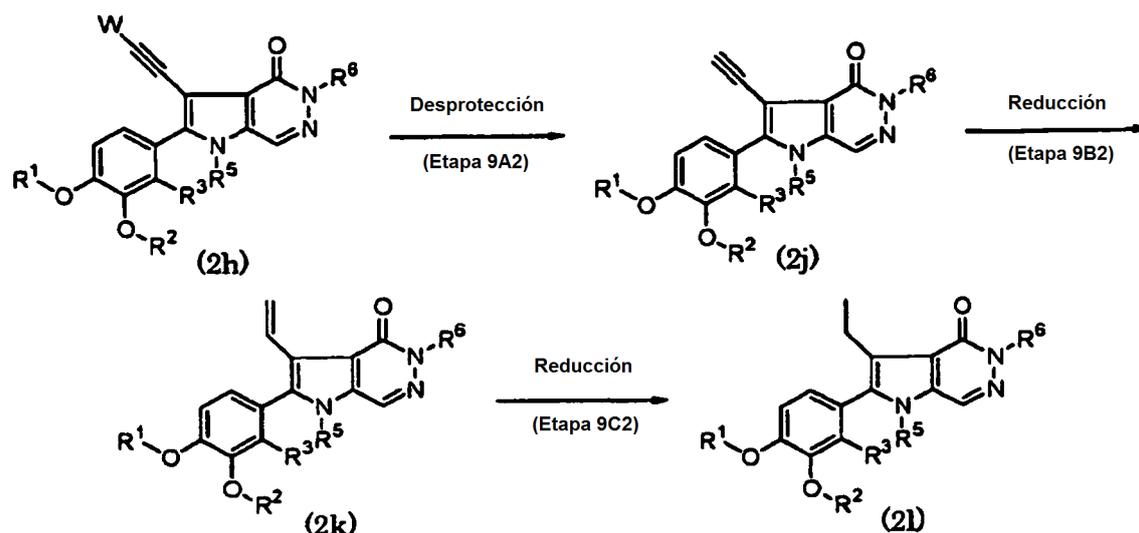
La Etapa 8B1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6f) en lugar del Compuesto (2f). El Compuesto (6f) puede prepararse mediante la "Etapa 6B" mencionada anteriormente.

- 15 La Etapa 8B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6f) en lugar del Compuesto (2f), y El Compuesto (23b) en lugar del Compuesto (23a).

La Etapa 8B3 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6f) en lugar del Compuesto (2f), y el Compuesto (23c) en lugar del Compuesto (23a).

[Procedimiento de preparación 9]





en las que R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- El Procedimiento de preparación 9 es un procedimiento para prepara el Compuesto (21) o el Compuesto (61) en el que R⁴ del compuesto intermedio (2) mencionado anteriormente o el compuesto (6) es un grupo etilo, respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 9A1-Etapa 9B1-Etapa 9C1) para la preparación del Compuesto (61) a partir del Compuesto (6h), y las etapas (Etapa 9A2- Etapa 9B2-Etapa 9C2) para la preparación del Compuesto (21) a partir del Compuesto (2h).

La Etapa 9A1 es una etapa de preparación del Compuesto (6j) en el que el grupo protector en el grupo etinilo terminal se retira tratando el Compuesto (6h) con una base en un disolvente inerte.

- El Compuesto (6h) puede prepararse mediante la "Etapa 8B1" mencionada anteriormente.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o terc-butanol, etc.; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente metanol, etanol, disolvente mixto de metanol-agua o etanol-agua.

Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, etc.; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de litio, carbonato sódico o carbonato potásico, etc.; un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc.; o una base orgánica, tal como tetrametilguanidina, etc., y similares, se prefieren hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (6h).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 100 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 9B1 es una etapa de preparación del Compuesto (6k) en la que R⁴ es un grupo vinilo, sometiendo el Compuesto (6j) en el que R⁴ del Compuesto (6) es un grupo etinilo, a reducción por hidrogenación, usando un catalizador de Lindlar.

Una cantidad del catalizador de Lindlar que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,0005 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (6j).

La Etapa 9B1 puede realizarse de la misma manera que en el "tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación de la Etapa 1B" excepto porque el catalizador que debe usarse es un catalizador Lindlar. Con la condición de que es necesario que no coexista un ácido.

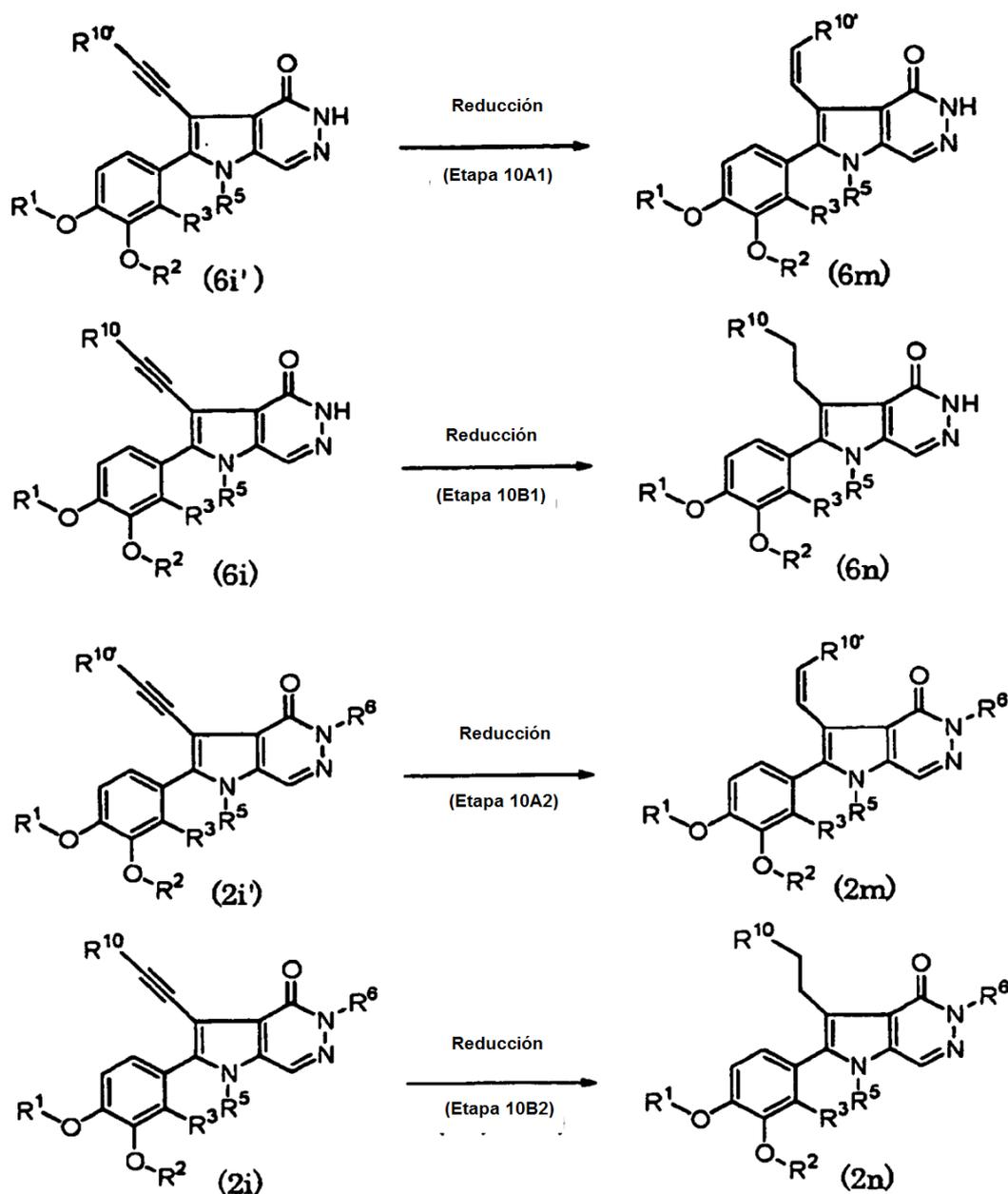
La Etapa 9C1 es una etapa de preparación del Compuesto (61) en la que R⁴ es un grupo etilo sometiendo el

Compuesto (6k) en la que R⁴ del Compuesto (6) es un grupo vinilo, a reducción por hidrogenación, en presencia de un catalizador. La Etapa 9C1 puede realizarse de la misma manera que en el "tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación de la Etapa 1B" mencionado anteriormente. Con la condición de que en este caso es necesario que no coexista un ácido.

5 La Etapa 9A2 es una etapa de preparación del Compuesto (2j) en la que el grupo protector en el extremo del grupo etinilo se retira tratando el Compuesto (2h) con una base, en un disolvente inerte. El Compuesto (2h) puede prepararse mediante la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente. La Etapa 9A2 puede realizarse de la misma manera que en la "Etapa 9A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (2h) en lugar del Compuesto (6h).

10 La Etapa 9B2 es una etapa de preparación del Compuesto (2k) en el que R⁴ es un grupo vinilo, sometiendo el Compuesto (2j) en el que R⁴ del Compuesto (2) es un grupo etinilo, a reducción por hidrogenación usando un catalizador de Lindlar. La Etapa 9B2 puede realizarse de la misma manera que en la "Etapa 9B1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (2j) en lugar del Compuesto (6j). La Etapa 9C2 es una etapa de preparación del Compuesto (2l) en el que R⁴ del Compuesto (2) es un grupo etilo, sometiendo el Compuesto (2k) a reducción por hidrogenación, usando un catalizador. La Etapa 9C2 puede realizarse de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (2k) en lugar del Compuesto (6k).

[Procedimiento de preparación 10]



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{10} y $R^{10'}$ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 El Procedimiento de preparación 10 es un procedimiento para preparar el Compuesto (6n) o el Compuesto (2n) en el que R^4 en el compuesto intermedio (6) mencionado anteriormente o el compuesto (2) es un grupo etilo sustituido con R^{10} , o el Compuesto (6m) o el Compuesto (2m), en el que R^4 del mismo es un grupo vinilo sustituido con $R^{10'}$, respectivamente.

10 Este procedimiento de preparación comprende la Etapa 10A1 para la preparación del Compuesto (6m) a partir del Compuesto (6i'), la Etapa 10B1 para la preparación del Compuesto (6n) a partir del Compuesto (6i), la Etapa 10A2 para la preparación del Compuesto (2m) a partir del Compuesto (2i'), y la Etapa 10B2 para la preparación del Compuesto (2n) a partir del Compuesto (2i).

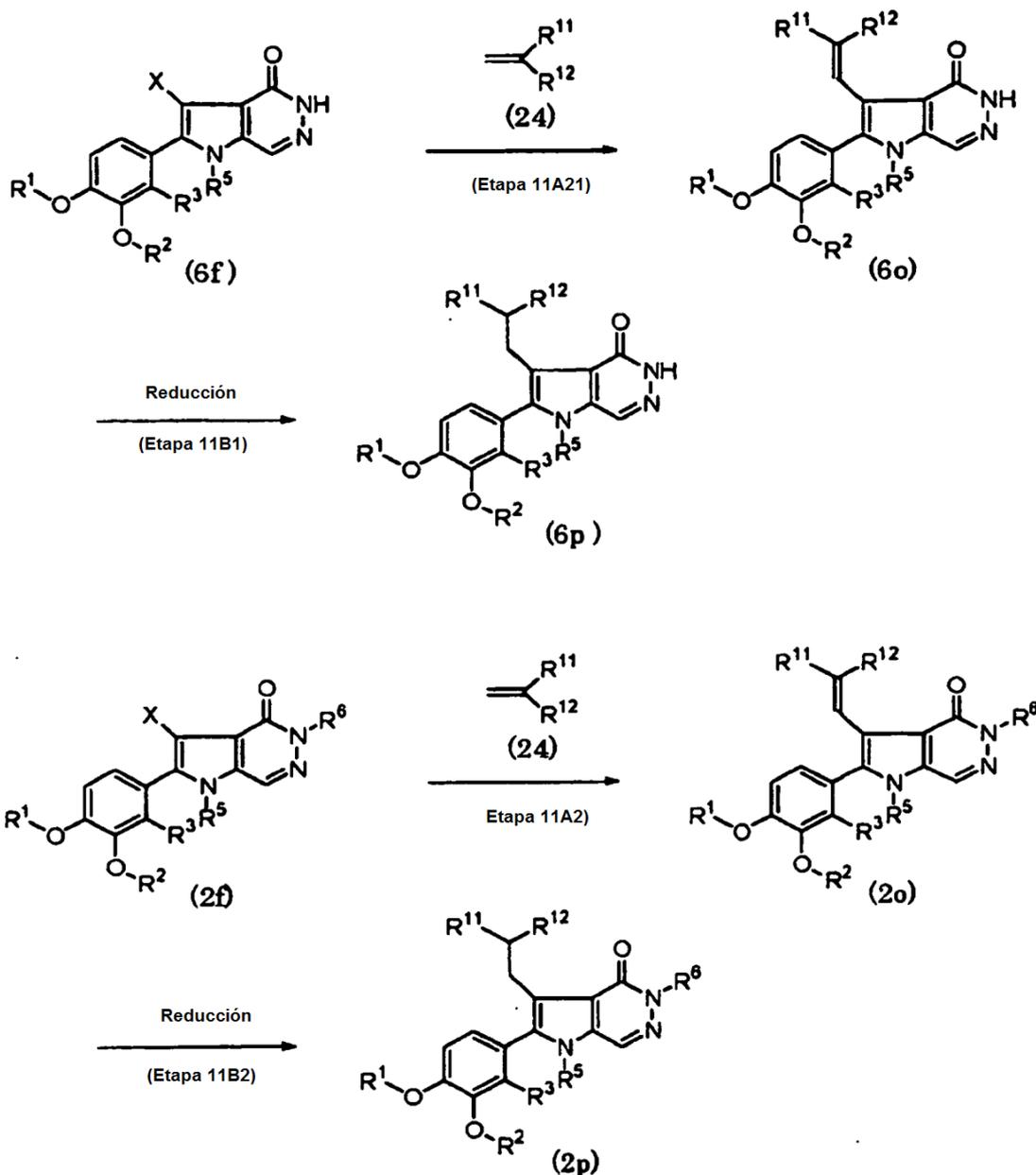
15 La Etapa 10A1 es una etapa de preparación de un compuesto de olefina (6m) sometiendo un compuesto acetileno (6i') a reducción por hidrogenación, usando un catalizador de Lindlar. El Compuesto (6i') puede prepararse mediante la "Etapa 8B3" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9B1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6i') en lugar del Compuesto (6j).

La Etapa 10A2 es una etapa de preparación de un compuesto de olefina (2m) sometiendo un compuesto acetileno (2i') a reducción por hidrogenación usando un catalizador de Lindlar. El Compuesto (2i') puede prepararse mediante la "Etapa 8A3" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9B1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (2i') en lugar del Compuesto (6j).

- 5 La Etapa 10B1 es una etapa de preparación del Compuesto (6n) sometiendo un compuesto acetileno (6i) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. El Compuesto (6i) puede prepararse mediante la "Etapa 8B2" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6i) en lugar del Compuesto (6k).

- 10 La Etapa 10B2 es una etapa de preparación del Compuesto (2n) sometiendo un compuesto acetileno (2i) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. El Compuesto (2i) puede prepararse mediante la "Etapa 8A2" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (2i) en lugar del Compuesto (6k).

[Procedimiento de preparación 11]



- 15 en las que R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo

alquilo C₁-C₆ (con la condición de que R¹¹ y R¹² sean ambos grupos alquilo C₁-C₆, un número de carbonos total de R¹¹ y R¹² es 6 o inferior.)

5 El Procedimiento de preparación 11 es un procedimiento para preparar compuestos en los que R⁴ del compuesto intermedio (2) mencionado anteriormente o el compuesto (6) es un grupo vinilo o un grupo etinilo, cada uno sustituido con R¹¹ o R¹², respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 11A1-Etapa 11B1) para la preparación del Compuesto (6p) a partir del Compuesto (6f), y las etapas (Etapa 11A2-Etapa 11B2) para la preparación del Compuesto (2p) a partir del Compuesto (2f).

10 La Etapa 11A1 es una etapa de preparación del Compuesto (6o), haciendo reaccionar el Compuesto (6f) con el Compuesto (24) en una atmósfera de gas inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente inerte.

El Compuesto (6f) puede prepararse mediante la "Etapa 6B" mencionada anteriormente.

Como gas inerte que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, gas helio o argón, etc.

Como catalizador de paladio que debe usarse, el catalizador de paladio mencionado en la "Etapa A1" mencionada anteriormente, y se prefiere co-presencia de trifenilfosfina o tri(o-tolil)fosfina.

15 Una cantidad del catalizador de paladio que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,01 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,3 veces en base a 1 mol del Compuesto (6f).

20 El Compuesto (24) es un compuesto que se conoce convencionalmente o puede prepararse a partir de un compuesto conocido convencionalmente por un procedimiento conocido convencionalmente. Una cantidad de un Compuesto (24) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (6f).

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; o un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc., y similares, preferentemente N,N-dimetilformamida.

25 Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, una amina, tal como trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina o 4-dimetilaminopiridina, etc., preferentemente trietilamina. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (6f).

30 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 50 °C a 150 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

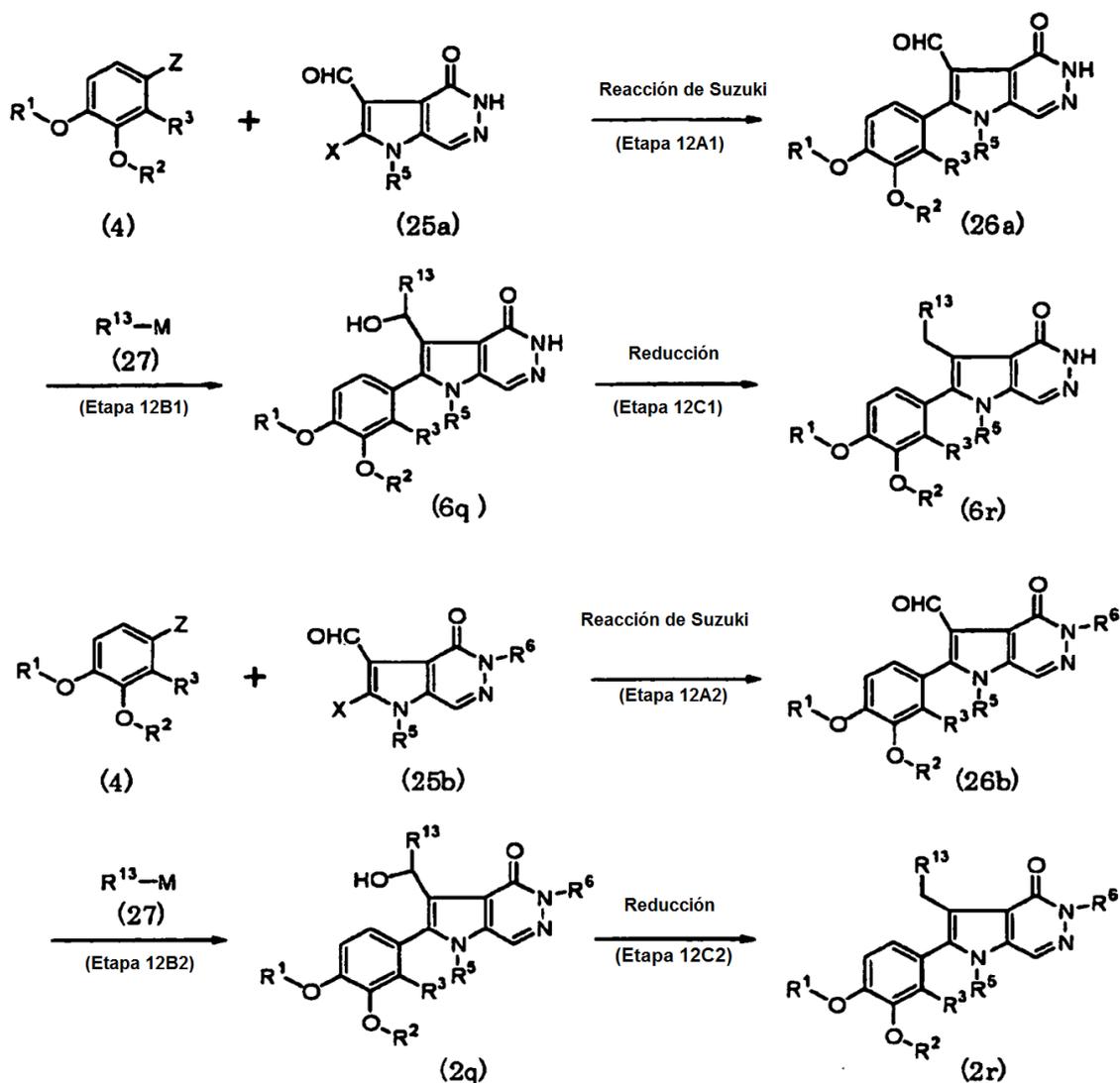
La Etapa 11B1 es una etapa de preparación del Compuesto (6p), sometiendo un compuesto de olefina (6o) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador.

35 La Etapa 11B1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (6o) en lugar del Compuesto (6k).

La Etapa 11A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (2f) en lugar del Compuesto (6f). El Compuesto (2f) puede prepararse mediante la "Etapa 6A" mencionada anteriormente.

40 La Etapa 11B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (2o) en lugar del Compuesto (6k).

[Procedimiento de preparación 12]



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , M, X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R^{13} representa un grupo alquilo C_1-C_7 , un grupo vinilo o un grupo etinilo, pudiendo estar cada uno de los extremos sustituido con el "grupo alquilo C_1-C_3 ", "un grupo alquilo C_1-C_5 sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a)", "un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b)" o "un grupo de anillo aromático o anillo heteroaromático., pudiendo estar cada uno sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (d)".

5 (Como el grupo alquilo C_1-C_7 en R^{13} , éste representa, por ejemplo, una cadena de alquilo lineal o ramificada, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, -1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo o 1-metil-2-etilbutilo, etc.,

10 como el grupo alquilo C_1-C_5 en "un grupo alquilo C_1-C_5 sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a)", éste representa, por ejemplo, una cadena de alquilo lineal o ramificada, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo y 1,2-dimetilpropilo, etc., y

20

5 el Grupo de sustituyentes (d) en "un grupo de anillo aromático o grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes (d)" representa un grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄.)

10 El Procedimiento de preparación 12 es un procedimiento para preparar un compuesto en el que R⁴ del compuesto intermedio (2) mencionado anteriormente o el compuesto (6) es un grupo metilo sustituido con R¹³ y un grupo hidroxilo, o un compuesto en el que R⁴ del mismo es un grupo metilo sustituido con R¹³, respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 12A1- Etapa 12B1-Etapa 12C1) para la preparación del Compuesto (6r) a partir del Compuesto (4) y el Compuesto (25a), y las etapas (Etapa 12A2- Etapa 12B2-Etapa 12C2) para la preparación del Compuesto (2r) a partir del Compuesto (4) y el Compuesto (25b).

15 La Etapa 12A1 es una etapa de preparación del Compuesto (26a), haciendo reaccionar el Compuesto (25a) con un compuesto de ácido borónico (4) en una atmósfera de gas inerte, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. El Compuesto (4) puede prepararse por cualquiera de los procedimientos de los que se mencionan a continuación "Procedimiento de preparación 28", "Procedimiento de preparación 29", "Procedimiento de preparación 30" o "Procedimiento de preparación 31". El Compuesto (25a) puede prepararse mediante las siguientes "Etapa 26A2-Etapa 26B2" mencionadas cuando X es un átomo de cloro o átomo de yodo, excepto para el caso en el que se use un agente de cloración o un agente de yodación del agente de halogenación mencionado anteriormente (21). La Etapa 12A1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (25a) en lugar del Compuesto (3), y usando tetraquis(trifenilfosfina)-paladio como catalizador.

20

La Etapa 12B1 es una etapa de preparación del Compuesto (6q) que tiene un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar el Compuesto (26a), que tiene un grupo formilo, con un compuesto organometálico (27) en un disolvente inerte.

25 Como el compuesto organometálico (27) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un reactivo de organolitio, tal como metillitio, butillitio o fenillitio, etc.; o un reactivo de organomagnesio (reactivo de Grignard), tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio, bromuro de etinilmagnesio, bromuro de propinilmagnesio, bromuro de 3-metil-1-butinilmagnesio, cloruro de ciclopropilmagnesio, bromuro de ciclopropilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio o bromuro de fenilmagnesio, etc.

30

La Etapa 12B1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3B" mencionada anteriormente, excepto por el uso de un compuesto organometálico (27) en lugar del compuesto organometálico (9), y el Compuesto (26a) (con la condición una cantidad del compuesto organometálico (27) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 4 veces en base a 1 mol del Compuesto (26a) en lugar del Compuesto (8), respectivamente.

35

La Etapa 12C1 es una etapa de preparación del Compuesto (6r) reduciendo el Compuesto (6q) que tiene un grupo hidroxilo con un compuesto de organosilano o compuesto de organoestaño, en un disolvente inerte, en presencia de un ácido o un ácido de Lewis.

40 Como el ácido o ácido de Lewis que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido trifluoroacético o complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, etc., preferentemente ácido trifluoroacético. Una cantidad del ácido o ácido de Lewis que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (6q), y puede usarse notablemente en exceso como disolvente.

45 Como el compuesto de organosilano u organoestaño que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un organosilano, tal como trietilsilano, etc., o un organoestaño, tal como tributilestaño, etc., y similares, preferentemente trietilsilano. Una cantidad del compuesto de organosilano o compuesto de organoestaño que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,1 a 100 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (6q).

50 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, etc., y similares, preferentemente diclorometano o 1,2-dicloroetano.

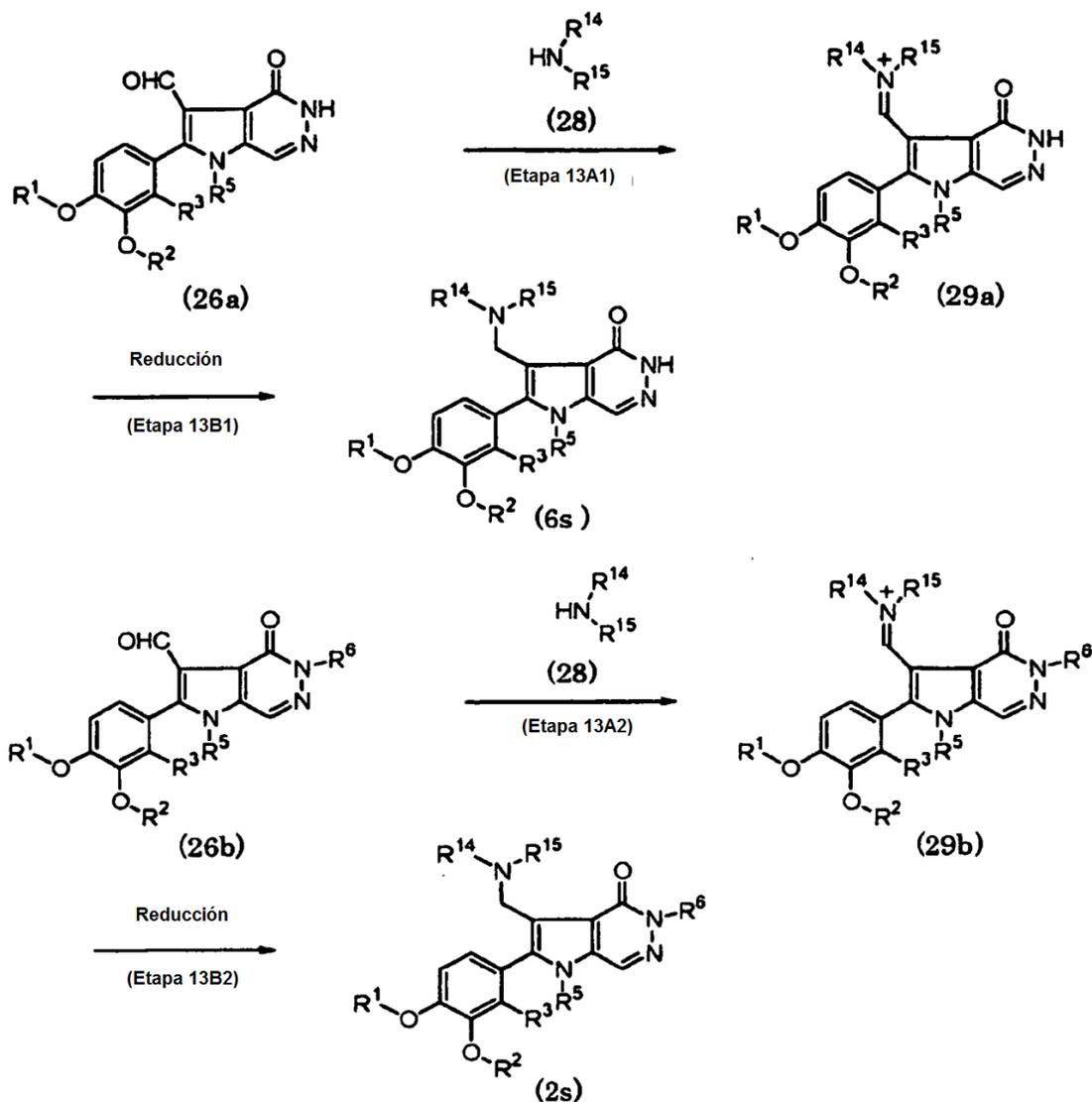
Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

55 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 12A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (25b) en lugar del Compuesto (25a). El Compuesto (25b) se prepara mediante las siguientes "Etapa 26A1-Etapa 26B1" mencionadas cuando X es un átomo de bromo, y mediante las siguientes "Etapa 26A1-Etapa 26B1" mencionadas cuando X es un átomo de cloro o átomo de yodo, excepto por el uso de un agente de cloración o agente de yodación del agente de halogenación mencionado anteriormente (21).

La Etapa 12B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12B1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (26b) en lugar del Compuesto (26a). La Etapa 12C2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (2q) en lugar del Compuesto (6q).

[Procedimiento de preparación 13]



en las que R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄. (con la condición de que R¹⁴ y R¹⁵ no representen simultáneamente átomos de hidrógeno).

El Procedimiento de preparación 13 es un procedimiento para preparar un compuesto intermedio en el que R⁴ del compuesto intermedio (6) mencionado anteriormente o el compuesto (2) es un grupo aminometilo (el átomo de nitrógeno está sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₄). Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 13A1-Etapa 13B1) para la preparación del Compuesto (6s) a partir del Compuesto (26a), y las etapas (Etapa 13A2-Etapa 13B2) para la preparación del Compuesto (2s) a partir del Compuesto (26b).

La Etapa 13A1 es una etapa de preparación de una imina o compuesto imino (29a), haciendo reaccionar el Compuesto (26a) que tiene un grupo formilo con un compuesto de amina orgánica (28), en un disolvente inerte, en presencia de un

agente de deshidratación. El Compuesto (26a) puede prepararse mediante la "Etapa 12A1" mencionada anteriormente.

5 Como el compuesto de amina orgánica (28) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, una amina primaria, tal como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina o isobutilamina, etc.; una amina secundaria, tal como dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, metiletilamina, metilpropilamina, butilmetilamina, etilpropilamina o butiletilamina, etc.; un clorhidrato de las mismas; o un bromhidrato de las mismas, etc., preferentemente dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, clorhidrato de dimetilamina, clorhidrato de dietilamina o clorhidrato de dipropilamina.

10 Cuando se usa una sal, puede coexistir, por ejemplo, una amina terciaria, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, etc. Una cantidad del compuesto de amina orgánica (28) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (26a).

Cuando el compuesto de amina orgánica es una sal, la amina terciaria mencionada anteriormente puede presentarse con una cantidad molar igual.

15 Como el agente de deshidratación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, Tamiz Molecular o sulfato de magnesio anhidro, etc. Una cantidad del agente de deshidratación que debe usarse es generalmente de 100 g a 2000 g, preferentemente de 500 g a 1000 g en base a 1 mol del Compuesto (26a).

20 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo saturado alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc., y similares, preferentemente diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

25 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

En consecuencia, el Compuesto (29a) obtenido mediante la reacción se usa en la siguiente etapa sin aislamiento.

La Etapa 13B1 es una etapa de preparación del Compuesto (6s) que tiene un grupo aminometilo sustituido reduciendo el Compuesto (29a) usando un compuesto de borohidruro.

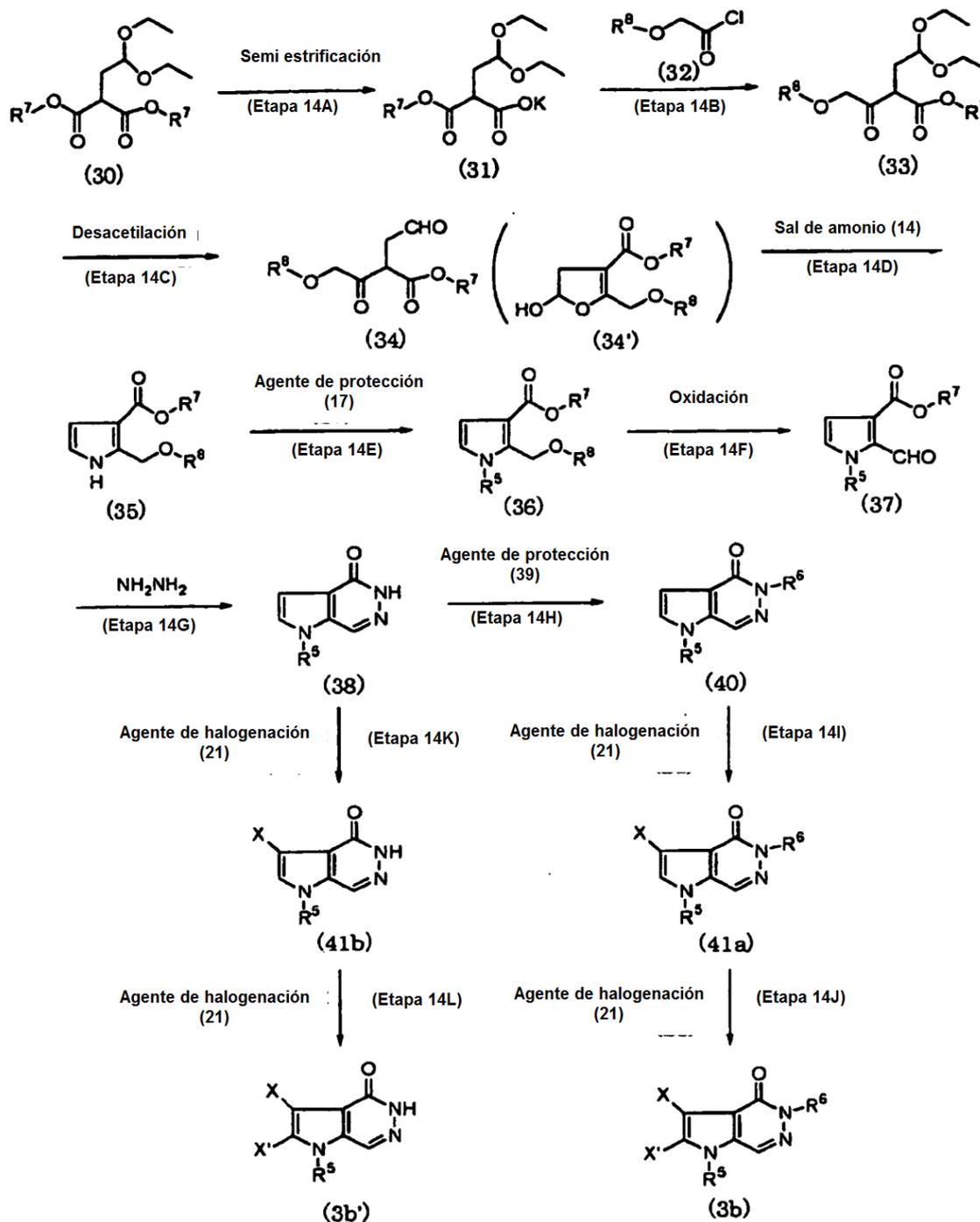
30 Como el compuesto de borohidruro que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, etc., preferentemente sódico triacetoxiborohidruro. Una cantidad del compuesto de borohidruro que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (29a).

35 Como disolvente inerte que debe usarse, puede usarse el disolvente inerte similar en la "Etapa 13A1" mencionada anteriormente. Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

40 La Etapa 13A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 13A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (26b) en lugar del Compuesto (26a). El Compuesto (26b) puede prepararse mediante la "Etapa 12A2" mencionada anteriormente. La Etapa 13B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 13B1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (29b) en lugar del Compuesto (29a).

[Procedimiento de preparación 14]



en las que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, X' representa un átomo cloro, bromo o de yodo, y X y X' pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- 5 El Procedimiento de preparación 14 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3b) que es un compuesto en que R⁴ del compuesto (3) mencionado anteriormente es un átomo de cloro, bromo o yodo, o el Compuesto (3b') que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3b), respectivamente, usando el Compuesto (30) como un compuesto de partida.

- 10 La Etapa 14A es una etapa de preparación de un compuesto semiésterico (31) mediante tratamiento de un compuesto de ácido malónico (30) con una cantidad equivalente de hidróxido potásico en un disolvente inerte.

El Compuesto (30) es un compuesto que es conocido, o puede prepararse de acuerdo con un compuesto conocido de acuerdo con un procedimiento conocido convencionalmente.

5 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc., y similares, preferentemente etanol.

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 80 °C.

10 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 14B es una etapa de preparación del Compuesto (33), haciendo reaccionar el Compuesto (31) con el Compuesto (32) en un disolvente inerte, en presencia de cloruro de magnesio y una base orgánica.

15 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; o una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc., y similares, preferentemente acetato de etilo o acetonitrilo. Una cantidad del cloruro de magnesio que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,5 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (31).

20 Como la base orgánica que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina o 4-dimetilaminopiridina, etc., preferentemente trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Una cantidad de la base orgánica que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (31). Como el Compuesto (32) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un compuesto de haluro de ácido conocido convencionalmente, tal como cloruro de metoxiacetilo, etc. Una cantidad de un Compuesto (32) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,9 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (31).

25 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 60 °C.

30 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 hora a 72 horas, preferentemente de 12 horas a 24 horas.

La Etapa 14C es una etapa de preparación de una mezcla de un compuesto de 1,4-dicetona (34) y un compuesto de dihidrofurano (34'), sometiendo el Compuesto (33) a desacetilación en condiciones ácidas, en un disolvente inerte.

35 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; agua; o un disolvente mixto de agua y una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente agua.

40 Como el ácido que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico, etc., preferentemente ácido fosfórico. Una cantidad del ácido que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 3 a 6 veces en base a 1 mol del Compuesto (33). Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -100 °C a 50 °C, preferentemente de 0 °C a 20 °C.

45 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 2 horas a 12 horas.

El Compuesto (34) y el Compuesto (34') pueden usarse en la siguiente etapa sin separación, y da el mismo compuesto (35).

50 La Etapa 14D es una etapa de preparación de un compuesto de pirrol (35), haciendo reaccionar "una mezcla del Compuesto (34) y el Compuesto (34)" con una sal de amonio (14). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la etapa "Etapa 3E" mencionada anteriormente excepto por el uso de "una mezcla del Compuesto (34) y el Compuesto (34)" en lugar del Compuesto (13).

La Etapa 14E es una etapa de preparación del Compuesto (36) incorporando un grupo R⁵ el grupo NH del anillo de

pirrol del Compuesto (35) como grupo protector. Esta etapa se realiza de la misma manera que en cualquiera de las "Etapa 4A1", "Etapa 4A2" o "Etapa 4A3" mencionadas anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (35) en lugar del Compuesto (15).

5 La Etapa 14F es una etapa de preparación del Compuesto (37), que tiene un grupo formilo, mediante oxidación del Compuesto (36). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3F" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (36) en lugar del Compuesto (15).

La Etapa 14G es una etapa de preparación del compuesto de pirrolopiridazona (38), haciendo reaccionar el Compuesto (37) con monohidrato de hidrazina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (37) en lugar del Compuesto (16).

10 La Etapa 14H es una etapa de preparación del compuesto de pirrolopiridazona (40) introduciendo un grupo R⁶ en un grupo NH de amida del Compuesto (38) como grupo protector.

Como el agente de protección (39) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, cloruro de bencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de metoximetilo, cloruro de metoxietoximetilo, cloruro de benciloximetilo, cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo, cloruro de tetrahidropiraniolo o dicarbonato de di(terc-butilo), etc.

15 Esta etapa se realiza de la misma manera que en cualquiera de las etapas de la "Etapa 4A1", "Etapa 4A2" o "Etapa 4A3" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (38) en lugar del Compuesto (15), y el uso del Compuesto (39) en lugar del Compuesto (17a), (17b) o (17c), respectivamente.

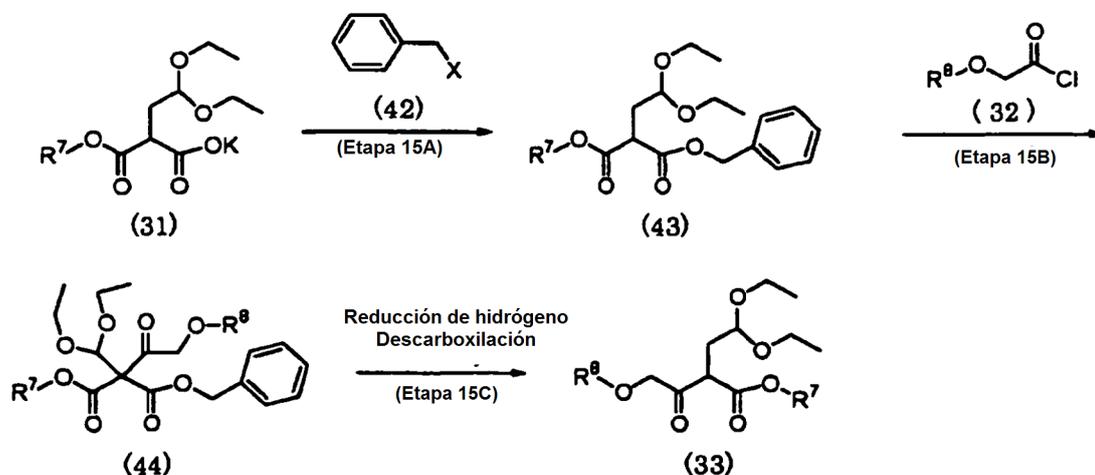
20 La Etapa 14I es una etapa de preparación del Compuesto (41a) en la que la posición 3 del anillo de pirrolopiridazona se someta a halogenación, haciendo reaccionar el Compuesto (40) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (40) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 14J es una etapa de preparación del compuesto de 2,3-dihalogeno (3b) haciendo reaccionar adicionalmente el Compuesto (41a) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (41a) en lugar del Compuesto (2e).

25 La Etapa 14K es una etapa de preparación del Compuesto (41b) en el que la posición 3 del anillo de pirrolopiridazona se somete a halogenación, haciendo reaccionar el Compuesto (38) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (38) en lugar del Compuesto (2e).

30 La Etapa 14L es una etapa de preparación del compuesto de 2,3-dihalogeno (3b'), haciendo reaccionar adicionalmente el Compuesto (41b) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (41b) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 15]



en la que R⁷, R⁸ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

35 El Procedimiento de preparación 15 es otro procedimiento de preparación del Compuesto (33) en el "Procedimiento de preparación 14" mencionado anteriormente.

La Etapa 15A es una etapa de preparación de un compuesto de éster bencílico (43), haciendo reaccionar el

Compuesto (31) con un haluro de bencilo (42) en un disolvente inerte. El Compuesto (31) puede prepararse mediante la "Etapa 14A" mencionada anteriormente. Como el haluro de bencilo (42) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un haluro de bencilo, tal como cloruro de bencilo y bromuro de bencilo, etc., preferentemente, bromuro de bencilo. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 4A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso de un haluro de bencilo (42) en lugar del Compuesto (17a).

La Etapa 15B es una etapa de preparación del compuesto triestérico (44), haciendo reaccionar el Compuesto (43) con el Compuesto (32), en un disolvente inerte, en presencia de una base.

Una cantidad del Compuesto (32) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (43).

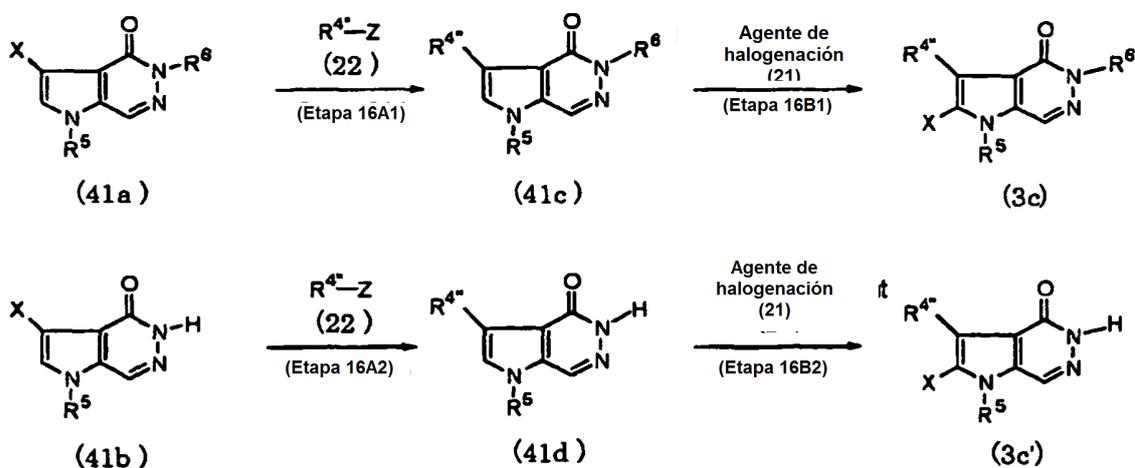
Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; o un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc., preferentemente N,N-dimetilformamida. Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un metal alcalino, tal como sodio metálico o potasio metálico, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, etc.; una amida de metal alcalino, tal como amida de litio, amida sódica, diisopropilamida de litio o bistrimetilsililamida de litio, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, preferentemente sodio metálico o hidruro sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (43).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 15C es una etapa de preparación del Compuesto (33), sometiendo el Compuesto (44) a descomposición por hidrogenación para realizar simultáneamente la desbencilación y descarboxilación. Esta etapa se realiza de la misma manera que en "el tratamiento en condiciones de descomposición por hidrogenación de la Etapa 1B", excepto por el uso del Compuesto (44) en lugar del Compuesto (2).

[Procedimiento de preparación 16]



en las que R⁴, R⁵, R⁶, X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 16 es una etapa de preparación del Compuesto (3c), en el que R⁴ del compuesto (3) mencionado anteriormente es R⁴, o el Compuesto (3c') que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3c). Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 16A1-Etapa 16B1) para la preparación del Compuesto (3c) a partir del Compuesto (41a), y las etapas (Etapa 16A2- Etapa 16B2) para la preparación del Compuesto (3c') a partir del Compuesto (41b).

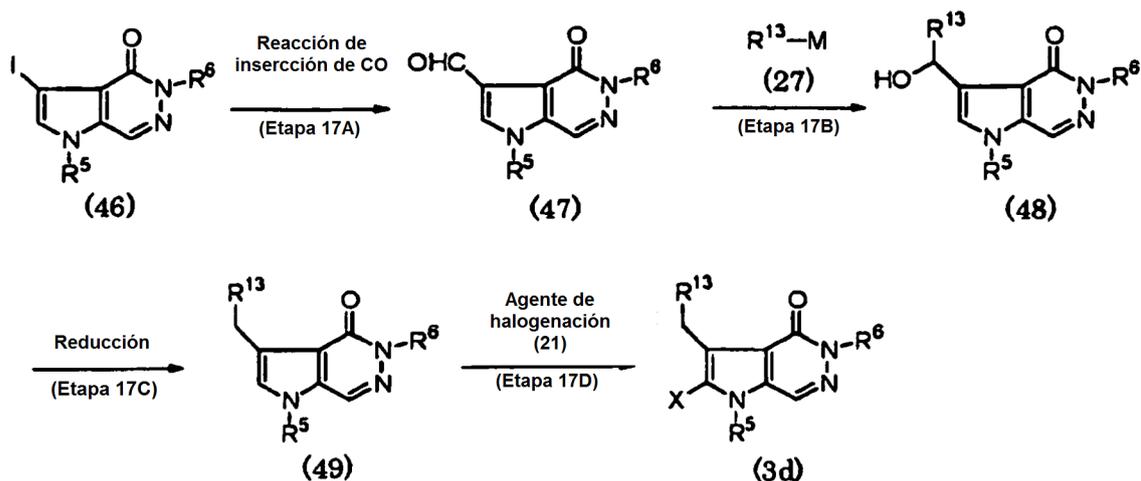
La Etapa 16A1 es una etapa de preparación del Compuesto (41c), haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico (22) con el Compuesto (41a), en una atmósfera de gas inerte, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. El Compuesto (41a) puede prepararse mediante la "Etapa 14I" mencionada

anteriormente. La Etapa 16A1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 7A" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (41a) en lugar del Compuesto (2f).

La Etapa 16B1 es una etapa de preparación del Compuesto (3c), haciendo reaccionar el Compuesto (41c) con un agente de halogenación (21). La Etapa 16B1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (41c) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 16A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 7A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (41b) en lugar del Compuesto (2f). El Compuesto (41b) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (38) con un agente de halogenación (21) de la misma manera que en la "Etapa 14I" mencionada anteriormente. La Etapa 16B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (41d) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 17]



en las que R^5 , R^6 , R^{13} , M y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 17 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3d), en el que R^4 del compuesto de partida (3) mencionado anteriormente es un grupo metilo sustituido con R^{13} usando el Compuesto (46) como un compuesto de partida.

La Etapa 17A es una etapa de preparación del compuesto de formilo (47) a partir del Compuesto (46), en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio, una base y un agente reductor en una atmósfera de monóxido de carbono.

El Compuesto (46) es un compuesto, en el que X en el compuesto mencionado anteriormente (41a) es un átomo de yodo, y puede prepararse mediante la "Etapa 14I" mencionada anteriormente.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; o un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc., y similares, preferentemente N,N-dimetilformamida.

Como catalizador de paladio que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un paladio metálico, tal como paladio-carbono activo o negro de paladio, etc.; un complejo de organopaladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(trifenilfosfina) paladio cloruro, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, etc.; o una sal de paladio, tal como cloruro de paladio o acetato de paladio, etc., y similares, preferentemente, acetato de paladio. Una cantidad del paladio como catalizador que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,0001 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,005 a 0,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (46).

En consecuencia, cuando se usa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, cloruro de paladio o acetato de paladio, como catalizador, éste se prefiere particularmente que se co-presente con un compuesto de organofosfina.

Como compuesto de organofosfina que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, tributilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, triciclohexilfosfina, butil-di-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno o 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfina)ferroceno, etc., preferentemente 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno. Una cantidad

del compuesto de organofosfina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 2,5 en base a 1 mol de paladio.

5 Como la amina que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, una amina, tal como trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina o 4-dimetilaminopiridina, etc., preferentemente trietilamina. Una cantidad de la amina que se usa es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (46).

10 Como el agente de reducción que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un compuesto de organosilano, tal como trietilsilano, etc.; o un compuesto de organoestaño, tal como tributilestaño, etc., y similares, preferentemente trietilsilano. Una cantidad del agente de reducción que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1,5 a 2,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (46).

Una presión parcial de monóxido de carbono es generalmente de 1 atm a 10 atm, preferentemente de 1 atm a 5 atm. Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 50 °C a 150 °C.

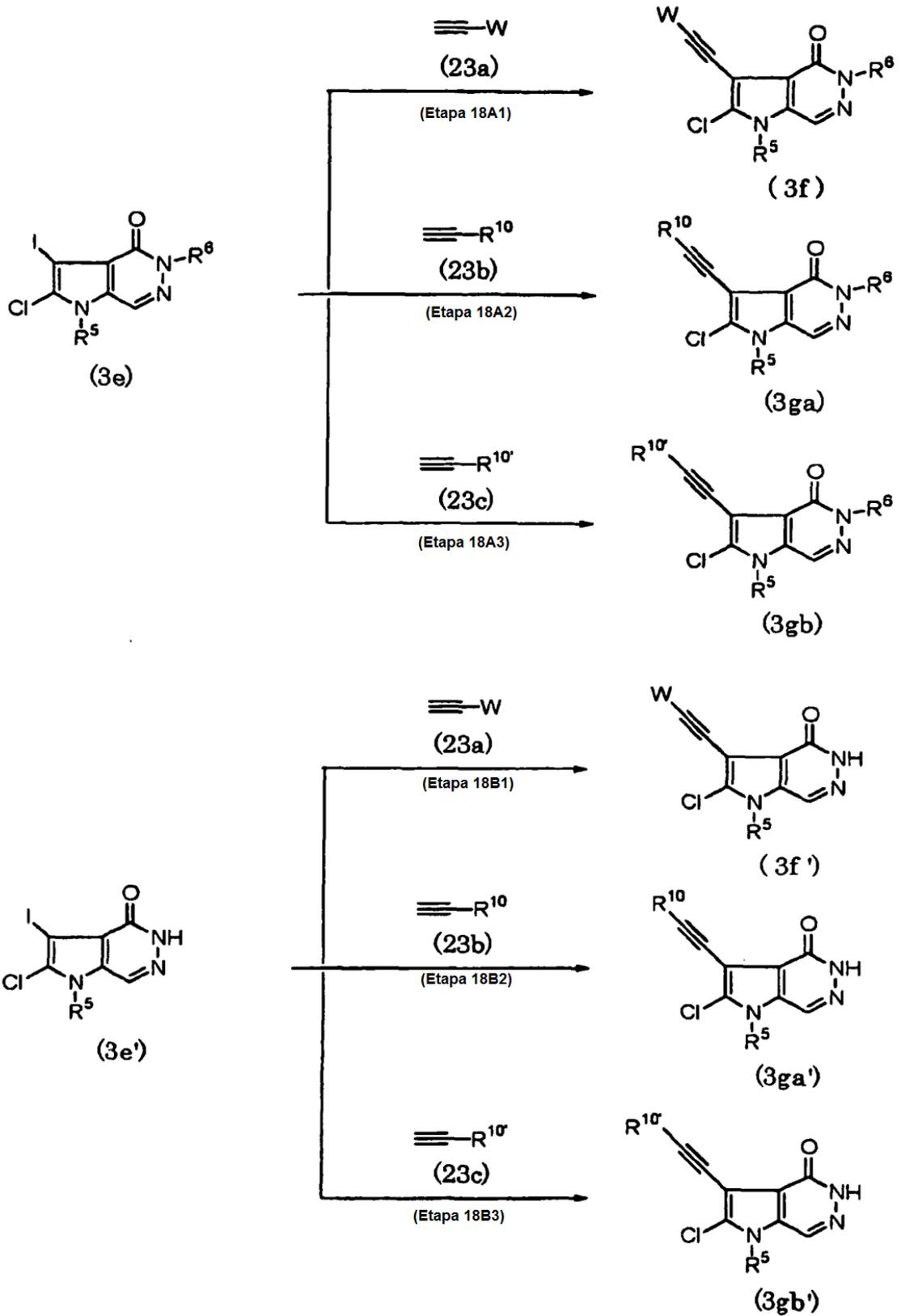
15 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 30 minutos a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

La Etapa 17B es una etapa de preparación del Compuesto (48), que tiene un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar el Compuesto (47) con un compuesto organometálico (27). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3B" mencionada anteriormente, excepto por el uso de un compuesto organometálico (27) en lugar del compuesto organometálico (9), y usando el Compuesto (47) en lugar del Compuesto (8).

20 La Etapa 17C es una etapa de preparación del Compuesto (49) reduciendo el Compuesto (48), que tiene un grupo hidroxilo, usando un compuesto de organosilano o compuesto de organoestaño, en un disolvente inerte en presencia de un ácido o un ácido de Lewis. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (48) en lugar del Compuesto (6q).

25 La Etapa 17D es una etapa de preparación del Compuesto (3d), haciendo reaccionar el Compuesto (49) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (49) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 18]



en las que R^5 , R^6 , R^{10} , $R^{10'}$ y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 18 es un procedimiento para la preparación de un compuesto en el que un grupo

etino, en el extremo del mismo, está sustituido con W, R¹⁰ o R¹⁰ⁱ, se introduce en la posición 3 del anillo de pirrolopiridazina del compuesto (3) mencionado anteriormente.

Este procedimiento de preparación comprende,

5 La Etapa 18A1 para la preparación del Compuesto (3f), haciendo reaccionar el Compuesto (3e) con un compuesto terminado de acetileno (23a),

La Etapa 18A2 para la preparación del Compuesto (3ga), haciendo reaccionar el Compuesto (3e) con un compuesto terminado de acetileno (23b),

La Etapa 18A3 para la preparación del Compuesto (3gb), haciendo reaccionar el Compuesto (3e) con un compuesto terminado de acetileno (23c),

10 La Etapa 18B1 para la preparación del Compuesto (3f'), haciendo reaccionar el Compuesto (3e') con un compuesto terminado de acetileno (23a),

La Etapa 18B2 para la preparación del Compuesto (3ga'), haciendo reaccionar el Compuesto (3e') con un compuesto terminado de acetileno (23b) y

15 La Etapa 18B3 para la preparación del Compuesto (3gb'), haciendo reaccionar el Compuesto (3e') con un compuesto terminado de acetileno (23c).

Estas 6 Etapas se realizan todas mediante la reacción de un compuesto de halógeno y un compuesto terminado de acetileno en presencia de un catalizador de paladio, yoduro cuproso, y una amina, que se denomina reacción de Sonogashira.

20 La Etapa 18A1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e) en lugar del Compuesto (2f). El Compuesto (3e) es un compuesto, en el que la X del compuesto (3b) mencionado anteriormente es un átomo de yodo y X' es un átomo de cloro, y puede prepararse mediante la "Etapa 14J" mencionada anteriormente.

La Etapa 18A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e) en lugar del Compuesto (2f).

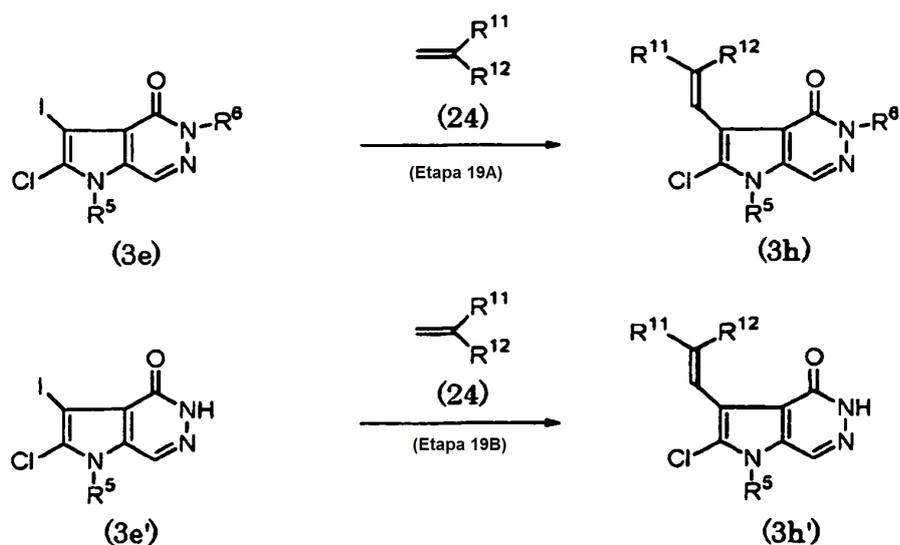
25 La Etapa 18A3 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e) en lugar del Compuesto (2f).

30 La Etapa 18B1 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e') en lugar del Compuesto (2f). El Compuesto (3e') es un compuesto, en el que X en el compuesto mencionado anteriormente (3b') es un átomo de yodo, y X' es un átomo de cloro, y puede prepararse mediante la "Etapa 14L" mencionada anteriormente.

La Etapa 18B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e') en lugar del Compuesto (2f), y el Compuesto (23b) en lugar del Compuesto (23a), respectivamente.

La Etapa 18B3 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3e') en lugar del Compuesto (2f), y el Compuesto (23c) en lugar del Compuesto (23a), respectivamente.

35 [Procedimiento de preparación 19]



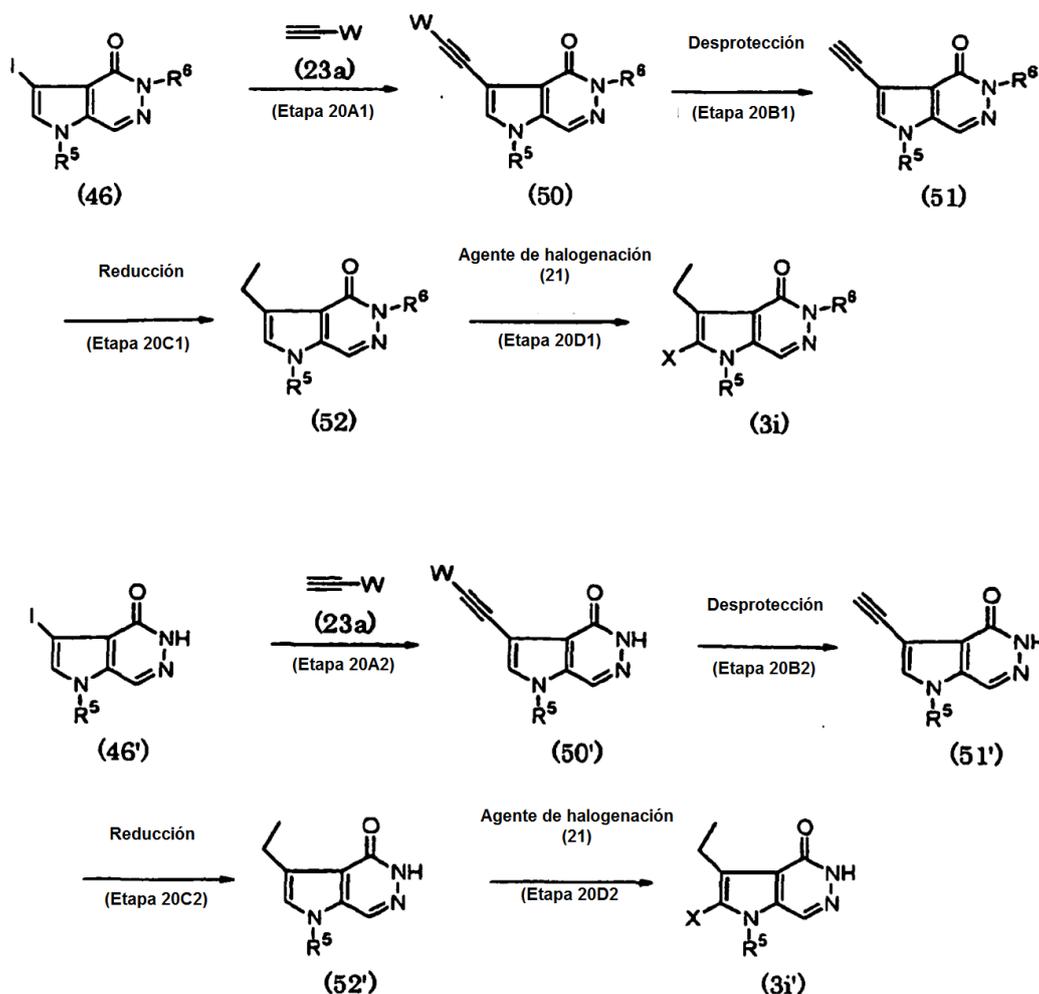
en las que R⁵, R⁶, R¹¹ y R¹² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 El Procedimiento de preparación 19 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3h), en el que R⁴ del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo vinilo sustituido con R¹¹ y R¹², o el Compuesto (3h'), que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3h), respectivamente.

La Etapa 19A es una etapa para la preparación del Compuesto (3h) mediante la aplicación del Compuesto (3e) a reacción de Heck con el Compuesto (24). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (3e) en lugar del Compuesto (6f).

10 La Etapa 19B es una etapa para la preparación del Compuesto (3h') mediante la aplicación del Compuesto (3e') a reacción de Heck con el Compuesto (24). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (3e') en lugar del Compuesto (6f).

[Procedimiento de preparación 20]



en las que R^5 , R^6 , W y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 El Procedimiento de preparación 20 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3i), en el que R^4 del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo etilo, o el Compuesto (3i') que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3i), respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 20A1-Etapa 20B1-Etapa 20C1-Etapa 20D1) para la preparación del Compuesto (3i) a partir del Compuesto (46), y las etapas (Etapa 20A2-Etapa 20B2-Etapa 20C2-Etapa 20D2) para la preparación del Compuesto (3i') a partir del Compuesto (46').
- 10 La Etapa 20A1 es una etapa para la preparación de un compuesto de acetileno (50), haciendo reaccionar el Compuesto (46) con un compuesto de acetileno (23a) en una atmósfera de gas inerte, en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte, y en presencia de un catalizador de paladio, yoduro cuproso y una amina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (46) en lugar del Compuesto (2f).
- 15 La Etapa 20B1 es una etapa para la preparación del Compuesto (51) en el que la posición 3 del anillo de pirrolopiridazina es un grupo etinilo, mediante la retirada del grupo protector W en el extremo del grupo etinilo del Compuesto (50). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (50) en lugar del Compuesto (6h).
- 20 La Etapa 20C1 es una etapa para la preparación del Compuesto (52) en el que la posición 3 es un grupo etilo, mediante la aplicación del Compuesto (51) a reducción por hidrogenación. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (51) en lugar del Compuesto (6k).
- La Etapa 20D1 es una etapa para la preparación del Compuesto (3i), haciendo reaccionar el Compuesto (52) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada

anteriormente excepto por el uso del Compuesto (52) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 20A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (46') en lugar del Compuesto (2f). El Compuesto (46') es un compuesto en que X del compuesto (41b) mencionado anteriormente es un átomo de yodo, y puede prepararse mediante la "Etapa 14K" mencionada anteriormente.

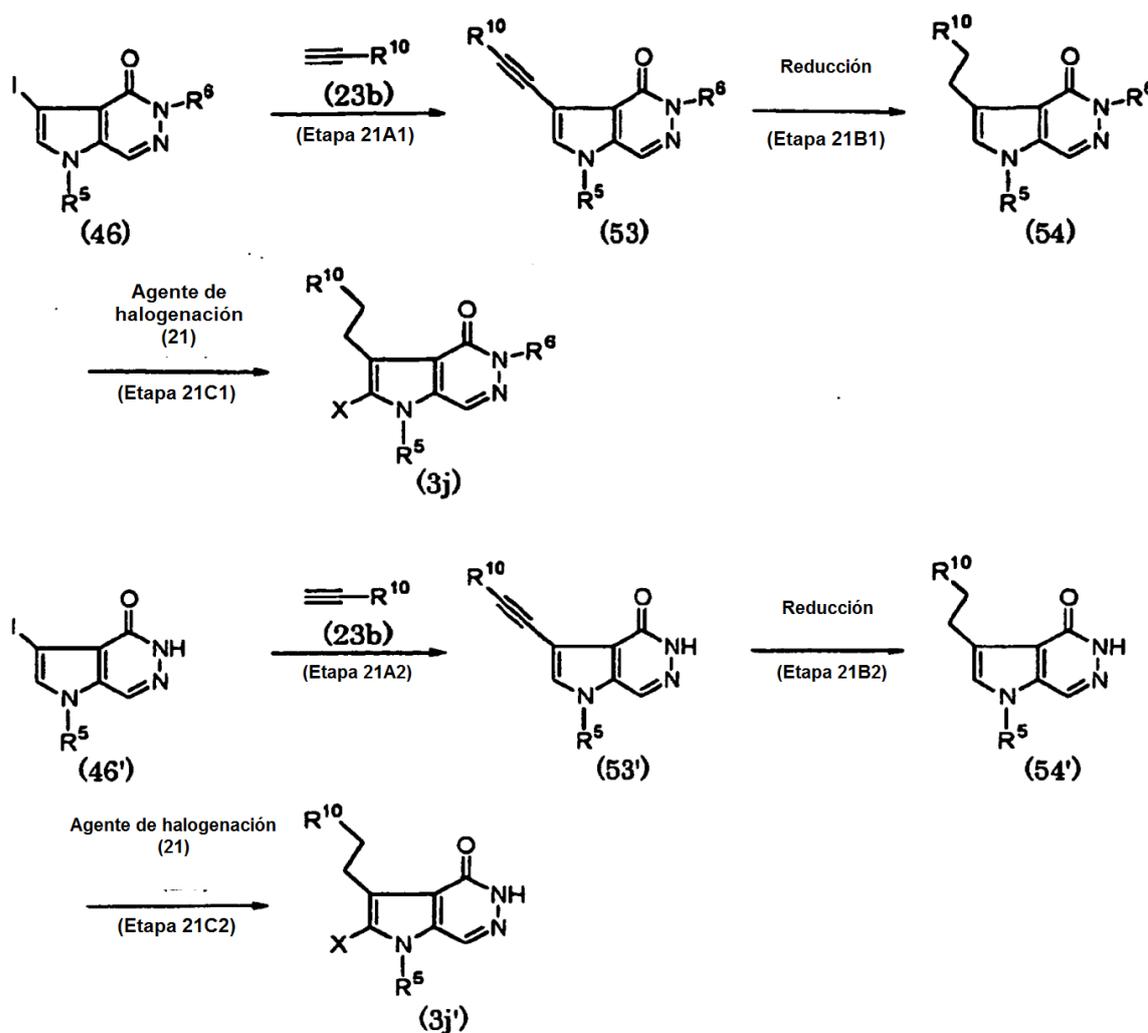
5

La Etapa 20B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (50') en lugar del Compuesto (6h).

La Etapa 20C2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (51') en lugar del Compuesto (6k).

10 La Etapa 20D2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (52') en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 21]



en las que R^5 , R^6 , R^{10} y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 El Procedimiento de preparación 21 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3j), en el que R^4 del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo etilo sustituido con R^{10} , o el Compuesto (3j') que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3j), respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 21A1-Etapa 21B1-Etapa 21C1) para la preparación del Compuesto (3j) a partir del Compuesto (46), y las etapas (Etapa 21A2-Etapa 21B2-Etapa 21C2) para la preparación del Compuesto (3j') a partir del Compuesto (46').

20 La Etapa 21A1 es una etapa para la preparación de un compuesto de acetileno (53), haciendo reaccionar el

Compuesto (46) con un compuesto de acetileno (23b) en una atmósfera de gas inerte, en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio, yoduro cuproso y una amina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A2" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (46) en lugar del Compuesto (2f).

- 5 La Etapa 21B1 es una etapa para la preparación del Compuesto (54) sometiendo el Compuesto (53) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (53) en lugar del Compuesto (6k).

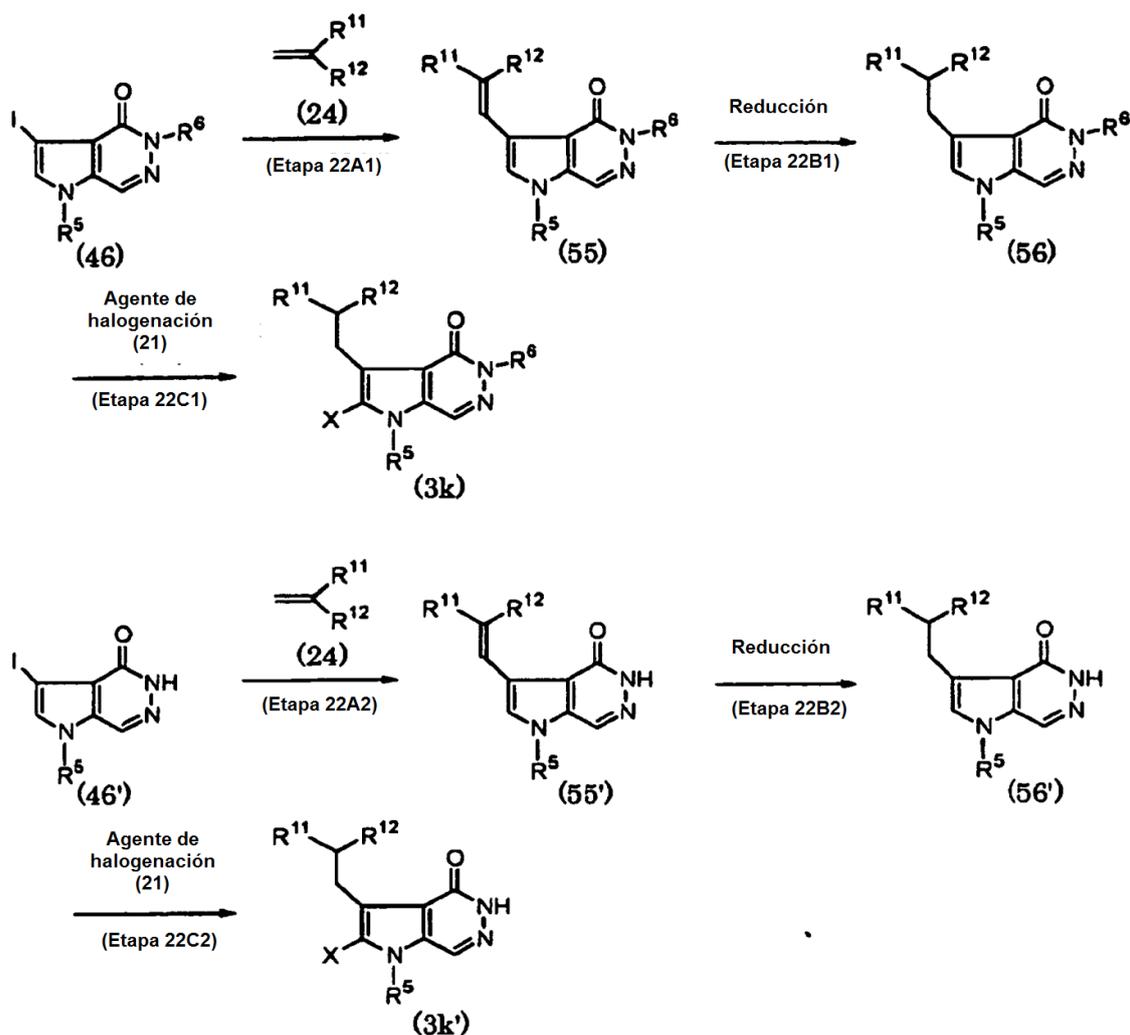
- 10 La Etapa 21C1 es una etapa para la preparación del Compuesto (3j), haciendo reaccionar el Compuesto (54) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (54) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 21A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 8A2" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (46') en lugar del Compuesto (2f).

La Etapa 21B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (53') en lugar del Compuesto (6k).

- 15 La Etapa 21C2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (54') en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 22]



en las que R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 20 El Procedimiento de preparación 22 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3k), en el que R^4 del Compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo etilo sustituido con R^{11} y R^{12} , o el Compuesto (3k') que es un producto

parcialmente desprotegido del Compuesto (3k), respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 22A1-Etapa 2231-Etapa 22C1) para la preparación del Compuesto (3k) a partir del Compuesto (46), y las etapas (Etapa 22A2-Etapa 22B2-Etapa 22C2) para la preparación del Compuesto (3k') a partir del Compuesto (46').

5 La Etapa 22A1 es una etapa para la preparación de un compuesto de olefina (55), haciendo reaccionar el Compuesto (46) con el Compuesto (24), en una atmósfera de gas inerte, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (46) en lugar del Compuesto (6f).

10 La Etapa 22B1 es una etapa para la preparación del Compuesto (56) sometiendo el Compuesto (55) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (55) en lugar del Compuesto (6k).

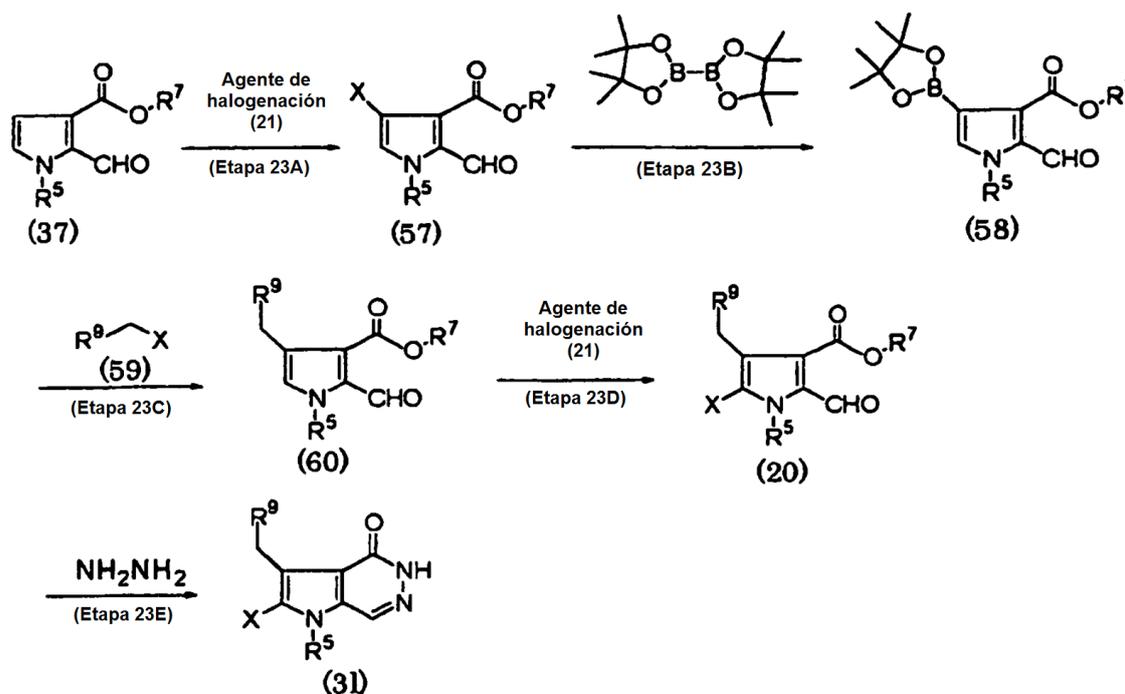
La Etapa 22C1 es una etapa para la preparación de un compuesto halogenado (3 k), haciendo reaccionar el Compuesto (56) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (56) en lugar del Compuesto (2e).

15 La Etapa 22A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (46') en lugar del Compuesto (6f).

La Etapa 22B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (55') en lugar del Compuesto (6k).

20 La Etapa 22C2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (56') en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 23]



en las que R^5 , R^7 , R^9 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

25 El Procedimiento de preparación 23 es un procedimiento para preparar el Compuesto (31), en el que R^4 del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo metilo sustituido con R^9 usando el Compuesto (37) como un compuesto de partida.

La Etapa 23A es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrol halogenado (57), haciendo reaccionar el compuesto (37) con un agente de halogenación (21). El Compuesto (37) puede prepararse mediante la "Etapa 14F" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente

excepto por el uso del Compuesto (37) en lugar del Compuesto (2e).

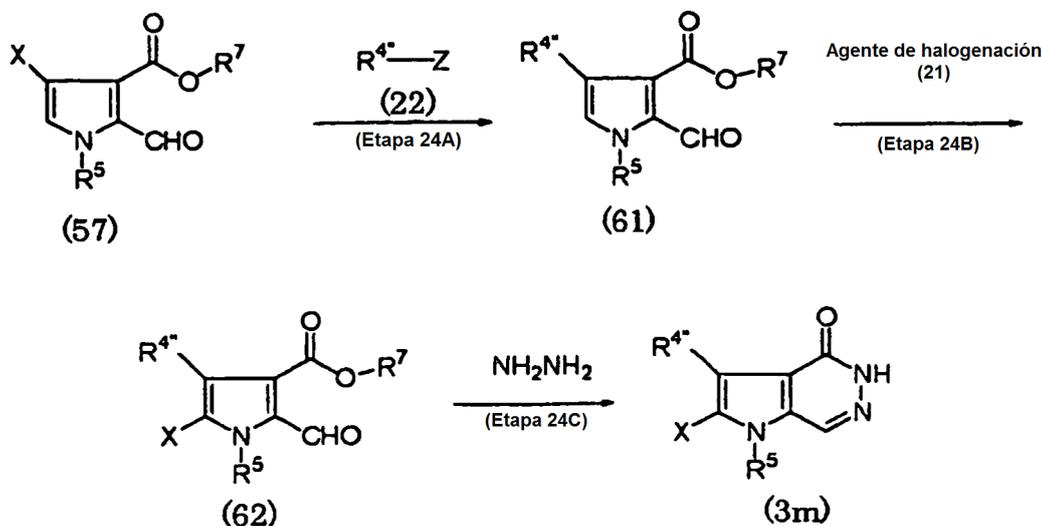
La Etapa 23B es una etapa para la preparación de un compuesto de éster de ácido (58), haciendo reaccionar el Compuesto (57) con un bis(pinacolato)diboro, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente, excepto por la selección de 1,4-dioxano como un disolvente inerte, cloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno como un catalizador de paladio, y acetato potásico como base, respectivamente, y usando el Compuesto (57) en lugar del Compuesto (3), y usando bis(pinacolato)diboro en lugar del Compuesto (4), respectivamente.

La Etapa 23C es una etapa para la preparación del Compuesto (60), haciendo reaccionar el Compuesto (58) con el Compuesto (59), en un disolvente inerte, en una atmósfera de gas inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente, excepto por la selección de un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano-agua como disolvente inerte, tetraquis(trifenilfosfina)paladio como catalizador de paladio, y carbonato sódico como base, respectivamente, y usando el Compuesto (59) en lugar del Compuesto (3), y usando el Compuesto (58) en lugar del Compuesto (4), respectivamente.

La Etapa 23D es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrol halogenado (20), haciendo reaccionar el Compuesto (60) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (60) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 23E es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrolopiridazinona (31), haciendo reaccionar el Compuesto (20) con un monohidrato de hidrazina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (20) en lugar del Compuesto (16).

[Procedimiento de preparación 24]



en las que R⁴, R⁵, R⁷, X y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 24 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3m), en la que la R⁴ del compuesto (3) mencionado anteriormente es R⁴ y R⁶ se desprotege, usando un compuesto de pirrol (57) como un compuesto de partida.

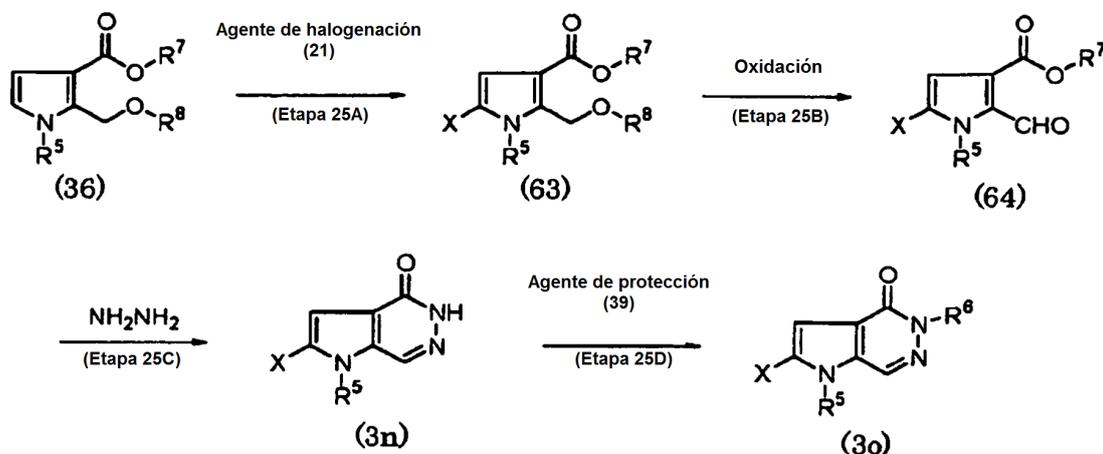
La Etapa 24A es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrol (61), haciendo reaccionar el Compuesto (57) con el Compuesto (22), en un disolvente inerte, en una atmósfera de gas inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. El Compuesto (57) puede prepararse mediante la "Etapa 23A" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (57) en lugar del Compuesto (3), y usando el Compuesto (22) en lugar del Compuesto (4), respectivamente.

La Etapa 24B es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrol halogenado (62), haciendo reaccionar el Compuesto (61) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (61) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 24C es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrolopiridazinona (3m), haciendo reaccionar el Compuesto (62) con un monohidrato de hidrazina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G"

mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (62) en lugar del Compuesto (16).

[Procedimiento de preparación 25]



en las que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 El Procedimiento de preparación 25 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3o), en la que la R⁴ del Compuesto (3) mencionado anteriormente es un átomo de hidrógeno, usando un compuesto de pirrol (36) como un compuesto de partida.

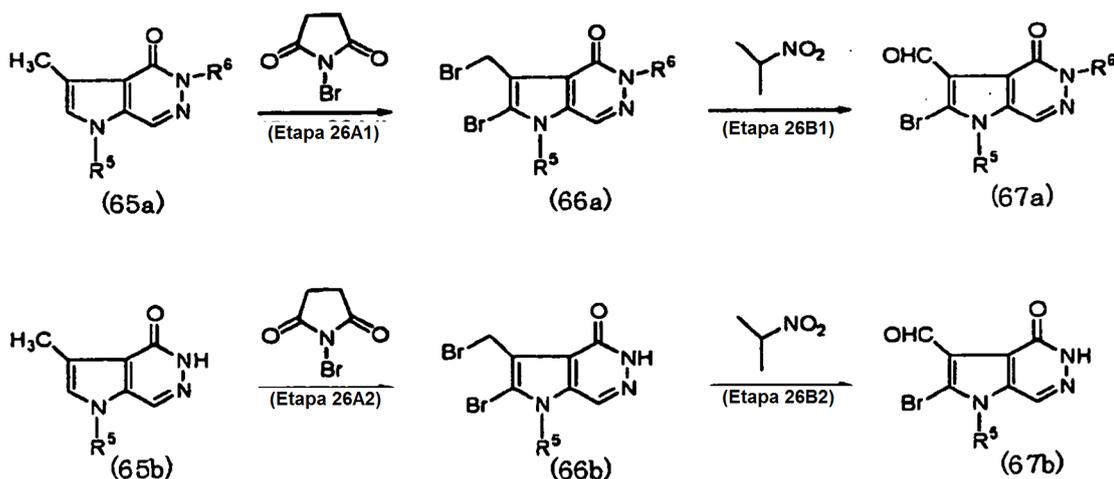
10 La Etapa 25A es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrol halogenado (63) haciendo reaccionar el compuesto (36) con un agente de halogenación (21). El Compuesto (36) puede prepararse mediante la "Etapa 14E" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (36) en lugar del Compuesto (2e).

La Etapa 25B es una etapa para la preparación de un compuesto de formilo (64) sometiendo el Compuesto (63) a oxidación. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3F" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (63) en lugar del Compuesto (15).

- 15 La Etapa 25C es una etapa para la preparación de un compuesto de pirrolopiridazinona (3n), haciendo reaccionar el Compuesto (64) con un mohidrato de hidrazina. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3G" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (64) en lugar del Compuesto (16).

20 La Etapa 25D es una etapa para la preparación del Compuesto (3o) introduciendo R⁶ como un grupo protector en un grupo de NH de amida del Compuesto (3n). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 14H" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (3n) en lugar del Compuesto (38).

[Procedimiento de preparación 26]



en las que R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 26 es un procedimiento para preparar un compuesto de formilo (67a), en el que la X del Compuesto (25a) en el "Procedimiento de preparación 12" mencionado anteriormente es un átomo de bromo, o un compuesto de formilo (67b), en el que la X del Compuesto (25b) es un átomo de bromo, respectivamente. Este procedimiento de preparación comprende las etapas (Etapa 26A1-Etapa 26B1) para la preparación del Compuesto (67a) a partir del Compuesto (65a), y las etapas (Etapa 26A2-Etapa 26B2) para la preparación del Compuesto (67b) a partir del Compuesto (65b).

La Etapa 26A1 es una etapa para la preparación de un compuesto de bromometilo (66a), haciendo reaccionar el Compuesto (65a) con N-bromosuccinimida como agente de bromación, en un disolvente inerte, en presencia de un radical iniciador o en fotoirradiación. El Compuesto (65a) es un compuesto, en el que R^{4m} del Compuesto (41c) en el "Procedimiento de preparación 16" mencionado anteriormente es un grupo metilo, y puede prepararse mediante la "Etapa 16A1" mencionada anteriormente.

Como disolvente inerte que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc., y similares, preferentemente diclorometano o 1,2-dicloroetano. Una cantidad de la N-bromosuccinimida que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 2 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (65a).

Como el radical iniciador que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un radical iniciador, tal como azobisisobutironitrilo o peróxido de benxilo, etc. Una cantidad del radical iniciador que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,001 a 0,1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,05 veces en base a 1 mol del Compuesto (65a).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 30 °C a 80 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 hora a 12 horas, preferentemente de 3 horas a 8 horas.

Cuando la reacción se realiza en fotoirradiación, ésta se realiza de la misma manera que en el caso en el que se usa el radical iniciador, excepto por qué la luz de irradiación usa una lámpara de mercurio como fuente de luz.

La Etapa 26B1 es una etapa para la preparación de un compuesto de formilo (67a), haciendo reaccionar el Compuesto (66a) con 2-nitropropano en un disolvente inerte, en presencia de una base.

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente etanol.

Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, preferentemente etóxido sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 5 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (66a).

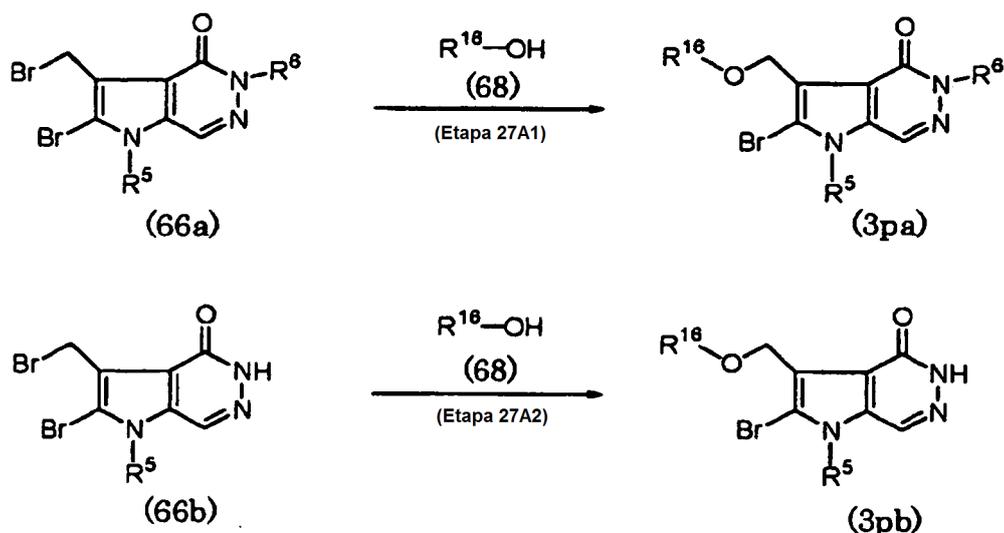
Una cantidad del 2-nitropropano que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente, una cantidad molar de 5 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (66a).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -20 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 hora a 12 horas, preferentemente de 2 horas a 6 horas.

La Etapa 26A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 26A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (65b) en lugar del Compuesto (65a). El Compuesto (65b) es un compuesto donde R^{4m} del Compuesto (41d) en el "Procedimiento de preparación 16" mencionado anteriormente, es un grupo metilo, y puede prepararse mediante la "Etapa 16A2" mencionada anteriormente. La Etapa 26B2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 26B1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (66b) en lugar del Compuesto (66a).

[Procedimiento de preparación 27]



en las que R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R¹⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₅, un grupo halo-alquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alquilo C₁-C₂. (Como el grupo alquilo C₁-C₅, se representa una cadena de alquilo lineal o ramificada, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo o 1-etilpropilo, etc., el grupo de halo-alquilo C₁-C₄ tiene el mismo significado que el "grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un átomo de halógeno" definido en el Grupo de Sustituyentes (c) de la R⁴ mencionada anteriormente, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ tiene el mismo significado que el "grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b)" del R⁴ mencionado anteriormente, y como el grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alquilo C₁-C₂, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo o 2-ciclohexiletilo, etc.)

El Procedimiento de preparación 27 es un procedimiento para preparar el Compuesto (3pa), en el que R⁴ del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo alcoximetilo, o el Compuesto (3pb) que es un producto parcialmente desprotegido del Compuesto (3pa), respectivamente.

La Etapa 27A1 es una etapa para la preparación de un compuesto de éter (3pa), haciendo reaccionar un compuesto de bromometilo (66a) y un compuesto de alcohol (68), en un disolvente inerte, en condiciones básicas. El Compuesto (66a) puede prepararse mediante la "Etapa 26A1" mencionada anteriormente.

Una cantidad del Compuesto (68) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 2 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (66a), y puede usarse notablemente en exceso como disolvente.

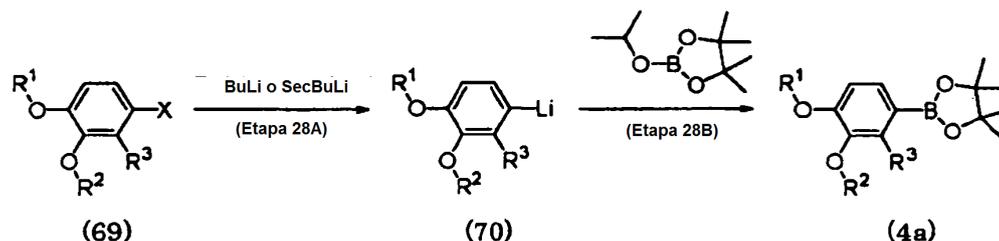
Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; o un disolvente mixto de los cuales, etc., preferentemente tetrahidrofurano. Como la base que debe usarse, pueden mencionarse un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, butóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, preferentemente hidruro sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (66a).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente 1 hora a 6 horas.

La Etapa 27A2 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 27A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (66b) en lugar del Compuesto (66a), y una cantidad preferida de la base que debe usarse es una cantidad molar de 2 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (66b). El Compuesto (66b) puede prepararse mediante la mencionada anteriormente "Etapa 26A2".

[Procedimiento de preparación 28]



en las que R¹, R², R³ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 El Procedimiento de preparación 28 es un procedimiento para preparar el Compuesto (4a), en la que la Z del compuesto (4) mencionado anteriormente es un grupo 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo usando el Compuesto (69) como un compuesto de partida.

10 La Etapa 28A es una etapa para la preparación de un compuesto litiado (70), haciendo reaccionar el Compuesto (69) con un compuesto de organolitio en un disolvente inerte. El Compuesto (69) es un compuesto que se conoce convencionalmente, o puede prepararse por cualquiera de los siguientes "Procedimiento de preparación 32", "Procedimiento de preparación 36", "Procedimiento de preparación 37", "Procedimiento de preparación 38", "Procedimiento de preparación 39" o "Procedimiento de preparación 40".

15 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo alifático saturado, tal como pentano, hexano, ciclohexano o heptano, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente éter dietílico o tetrahidrofurano.

Como el compuesto de organolitio, pueden mencionarse, por ejemplo, un compuesto de organolitio, tal como butillitio o sec-butillitio, etc. Una cantidad del compuesto de organolitio que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,9 a 1,5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (69).

20 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -80 °C a 20 °C, preferentemente de -70 °C a 0 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

25 En esta etapa, el compuesto litiado (70) puede aplicarse a la siguiente Etapa 28B sin aislamiento de la mezcla de reacción.

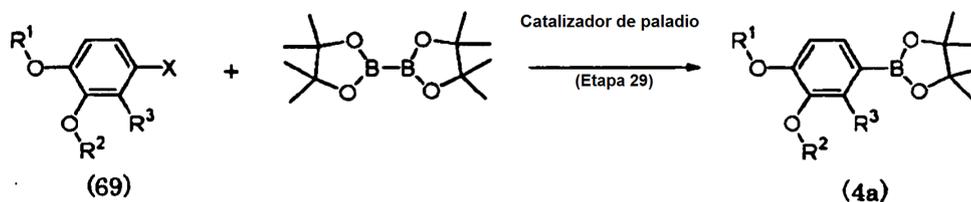
La Etapa 28B es una etapa para la preparación de un compuesto de éster de ácido (4a) haciendo reaccionar el compuesto litiado (70) con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano en un disolvente inerte.

30 El disolvente inerte que debe usarse en esta etapa es uno de los cuales disolventes que se han usado en la "Etapa 28A" mencionada anteriormente. Una cantidad del 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (69) o el Compuesto (70).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -70 °C a 30 °C.

35 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 30 minutos a 6 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

[Procedimiento de preparación 29]

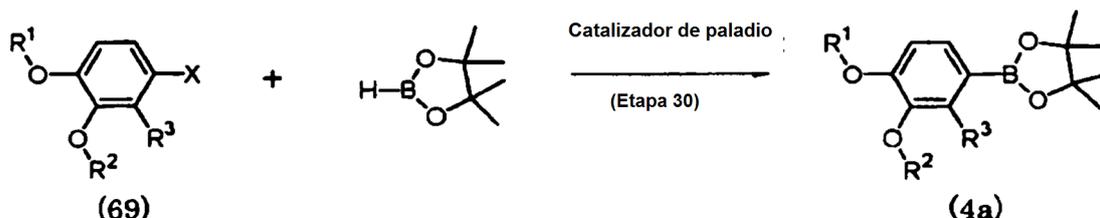


en las que R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 29 es otro procedimiento para la preparación de un compuesto de éster de ácido borónico (4a) descrito en el "Procedimiento de preparación 28" mencionado anteriormente.

- 5 La Etapa 29 es una etapa para la preparación de un compuesto de éster de ácido (4a), haciendo reaccionar el Compuesto (69) con bis(pinacolato)diboro en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente, excepto por la selección de 1,4-dioxano como disolvente inerte, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, como catalizador de paladio y acetato potásico como base, respectivamente, y usando el Compuesto (69) en lugar del Compuesto (3), y bis-(pinacolato)diboro en lugar del Compuesto (4), respectivamente.

10 [Procedimiento de preparación 30]

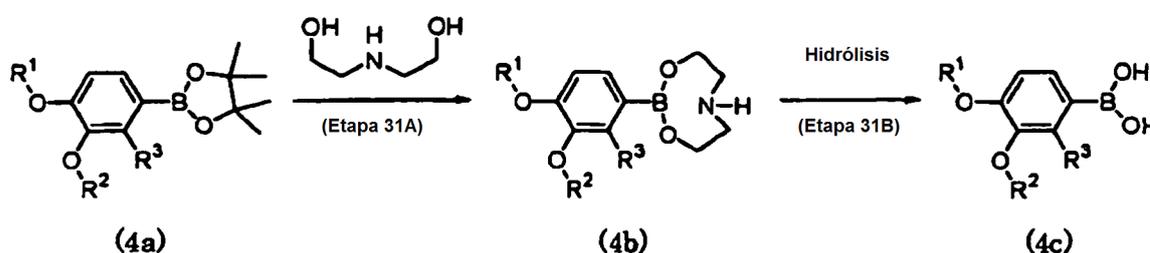


en las que R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 30 es otro procedimiento para la preparación de un compuesto de éster de ácido borónico (4a) descrito en el "Procedimiento de preparación 28" mencionado anteriormente.

- 15 La Etapa 30 es una etapa para la preparación de un compuesto de éster de ácido (4a), haciendo reaccionar el Compuesto (69) con pinacol borano en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 1A" mencionada anteriormente, excepto por la selección de 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tolueno como disolvente inerte, seleccionando cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio como catalizador de paladio y seleccionando trietilamina o N,N-diisopropiletilamina como base, respectivamente, y usando el Compuesto (69) en lugar del Compuesto (3) y usando pinacol borano en lugar del Compuesto (4).
- 20

[Procedimiento de preparación 31]



en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 25 El Procedimiento de preparación 31 es un procedimiento para preparar el Compuesto (4c), en la que Z en el compuesto de ácido borónico (4) mencionado anteriormente es un grupo dihidroxiborilo y usando un compuesto de éster de ácido borónico (4a) como un compuesto de partida.

- La Etapa 31A es una etapa para la preparación de un compuesto complejo de ácido borónico-amina (4b), haciendo reaccionar el Compuesto (4a) con dietanolamina en un disolvente inerte. El Compuesto (4a) puede prepararse por cualquier procedimiento del "Procedimiento de preparación 28" mencionado anteriormente, "Procedimiento de preparación 29" o "Procedimiento de preparación 30".
- 30

Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o terc-butanol, etc., y similares, preferentemente isopropanol.

Una cantidad de la dietanolamina que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 20 veces, preferentemente una cantidad molar de 3 a 10 veces en base a 1 mol del Compuesto (4a).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -10 °C a 50 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C.

- 5 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 31B es una etapa para la preparación de un compuesto de ácido borónico (4c), hidrolizando el Compuesto (4b), en un disolvente inerte, en condiciones ácidas.

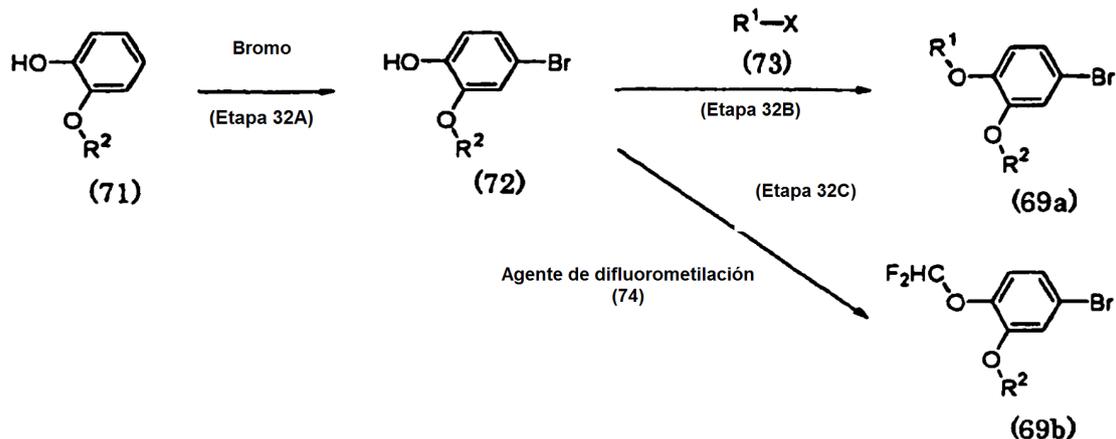
- 10 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente agua.

- 15 Como el ácido que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, etc., preferentemente ácido clorhídrico. Una cantidad del ácido que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 10 a 2000 veces, preferentemente una cantidad molar de 30 a 300 veces en base a 1 mol del Compuesto (4b).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 15 °C a 50 °C.

- 20 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

[Procedimiento de preparación 32]



en las que R¹, R² y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 25 El Procedimiento de preparación 32 es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (69a), en el que X en el compuesto mencionado anteriormente (69) es un átomo de bromo, o el Compuesto (69b), en el que X es un átomo de bromo, y R¹ es un grupo difluorometilo, respectivamente.

- 30 La Etapa 32A es una etapa para la preparación del Compuesto (72), haciendo reaccionar el Compuesto (71) con bromo en un disolvente inerte. El Compuesto (71) se conoce convencionalmente o puede prepararse mediante el siguiente "Procedimiento de preparación 33" mencionado.

- 35 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente diclorometano o 1,4-dioxano.

Una cantidad de bromo que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces, preferentemente una

cantidad molar de 1 a 1,05 veces en base a 1 mol del Compuesto (71).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -60 °C a 20 °C.

5 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 6 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

La Etapa 32B es una etapa para la preparación del Compuesto (69a), haciendo reaccionar el Compuesto (72) con un compuesto de halógeno (73), en un disolvente inerte, en presencia de una base.

10 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; o un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc., preferentemente acetona o N,N-dimetilformamida.

15 El compuesto de halógeno (73), es un compuesto conocido, tal como yoduro de metilo, etc., o un compuesto que puede prepararse a partir de un compuesto conocido, tal como de acuerdo con un procedimiento conocido. Una cantidad del compuesto de halógeno (73) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (72). Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, etc.; un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc.; o un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, etc.,
20 preferentemente carbonato sódico o carbonato potásico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (72).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 50 °C.

25 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 32C es una etapa para la preparación del Compuesto (69b), haciendo reaccionar el Compuesto (72) con un agente de difluorometilación (74), en un disolvente inerte, en presencia de una base.

30 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está específicamente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; agua;
35 o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente diclorometano, 1,4-dioxano o disolvente mixto de tolueno-agua.

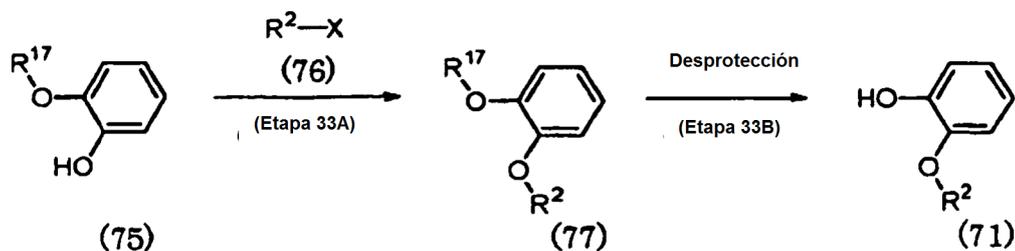
40 Como el agente de difluorometilación (74) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, clorodifluorometano, ácido clorodifluoroacético, clorodifluoroacetato sódico, clorodifluoroacetato de metilo o clorodifluoroacetato de etilo, etc., preferentemente clorodifluorometano o clorodifluoroacetato sódico. Una cantidad del agente de difluorometilación (74) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (72). Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.; o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, etc., preferentemente hidróxido sódico o carbonato sódico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente
45 una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (72). En consecuencia, cuando se usa un disolvente mixto de tolueno-agua como disolvente inerte, puede usarse un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetraetilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, etc..

Una cantidad del catalizador de transferencia de fase que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,05 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,1 a 1 veces en base a 1 mol del Compuesto (72).

50 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 100 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente 1 hora a 6 horas.

[Procedimiento de preparación 33]



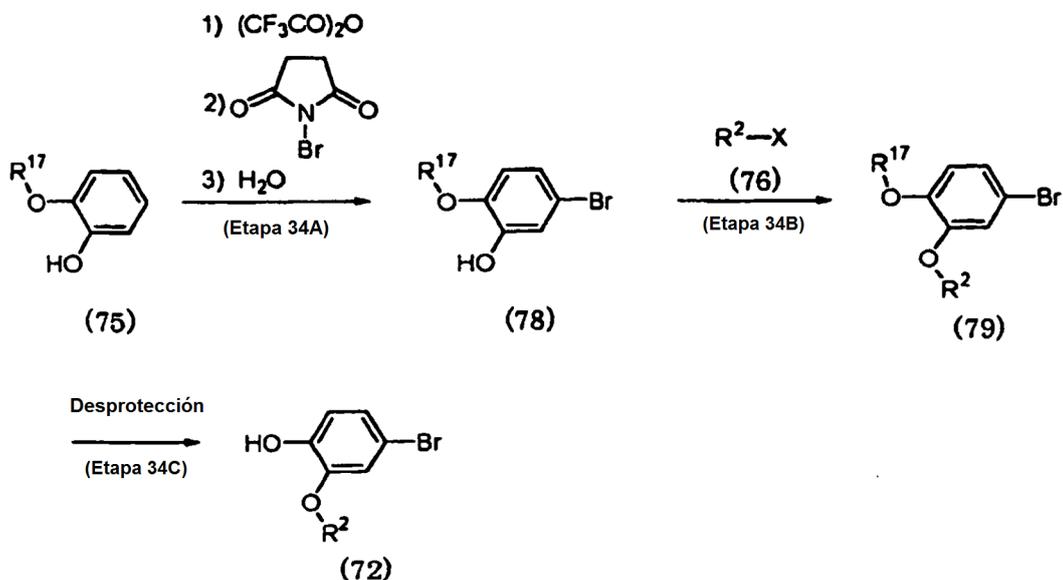
donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^{17} representa un grupo metilo, grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo MEM, grupo MOM o grupo BOM.

- 5 El Procedimiento de preparación 33 es otro procedimiento para la preparación de un compuesto de partida (71) descrito en el "Procedimiento de preparación 32" mencionado anteriormente.

La Etapa 33A es una etapa para la preparación del Compuesto (77), haciendo reaccionar el Compuesto (75) con el Compuesto (76). El Compuesto (75), es un compuesto conocido, tal como 2-metoxifenol o 2-benciloxifenol, etc., o un compuesto que puede prepararse a partir de un compuesto conocido, tal como de acuerdo con un procedimiento conocido. El Compuesto (76), es un compuesto conocido, tal como yoduro de metilo o bromuro de ciclopropilmetilo, etc., o un compuesto que puede prepararse a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un procedimiento conocido. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (75) en lugar del Compuesto (72), y usando el Compuesto (76) en lugar del Compuesto (73), respectivamente.

15 La Etapa 33B es una etapa para la preparación del Compuesto (71) retirando R^{17} que es un grupo protector del Compuesto (77). Con respecto a la retira del grupo protector, ésta puede realizarse fácilmente refiriéndose a referencias bibliográficas conocidas convencionales (W.Greene y P.G.H.Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª Ed., John Wiley & Sons), etc. Por ejemplo, cuando R^{17} es un grupo metilo, ésta se realiza por un procedimiento que usa tribromuro de boro o etilolato sódico; cuando R^{17} es un grupo 4-metoxibencilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo MEM, grupo MOM o grupo BOM, por un procedimiento de aplicación de un tratamiento ácido; o cuando R^{17} es un grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo o grupo BOM, por un procedimiento de descomposición por hidrogenación usando un catalizador de paladio, respectivamente.

[Procedimiento de preparación 34]



- 25 En las que R^1 , R^2 , R^{17} y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

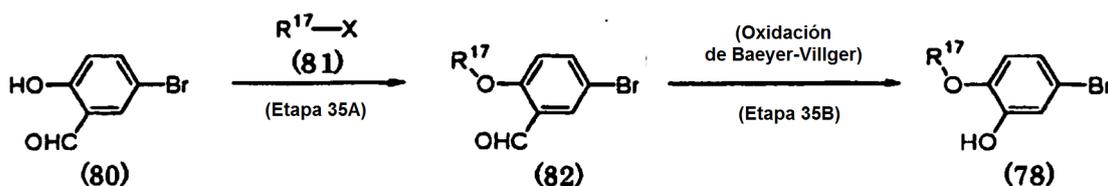
El Procedimiento de preparación 34 es otro procedimiento para preparar un compuesto intermedio (72) descrito en el "Procedimiento de preparación 32" mencionado anteriormente.

La Etapa 34A es una etapa para la preparación del Compuesto (78), haciendo reaccionar el Compuesto (75) con anhídrido trifluoroacético en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador básico, después bromación del producto usando N-bromosuccinimida, y tratando adicionalmente la mezcla de reacción con agua. Esta etapa se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 01/19785.

- 5 La Etapa 34B es una etapa para la preparación del Compuesto (79), haciendo reaccionar el Compuesto (78) con el Compuesto (76). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (78) en lugar del Compuesto (72), y usando el Compuesto (76) en lugar del Compuesto (73), respectivamente.

- 10 La Etapa 34C es una etapa para la preparación del Compuesto (72) mediante la retirada de R^{17} que es un grupo protector del Compuesto (79). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 33B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (79) en lugar del Compuesto (77).

[Procedimiento de preparación 35]



en las que R^1 , R^2 , R^{17} y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 15 El Procedimiento de preparación 35 es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (78) descrito en el "Procedimiento de preparación 34" mencionado anteriormente, usando el compuesto conocido (80) como un compuesto de partida.

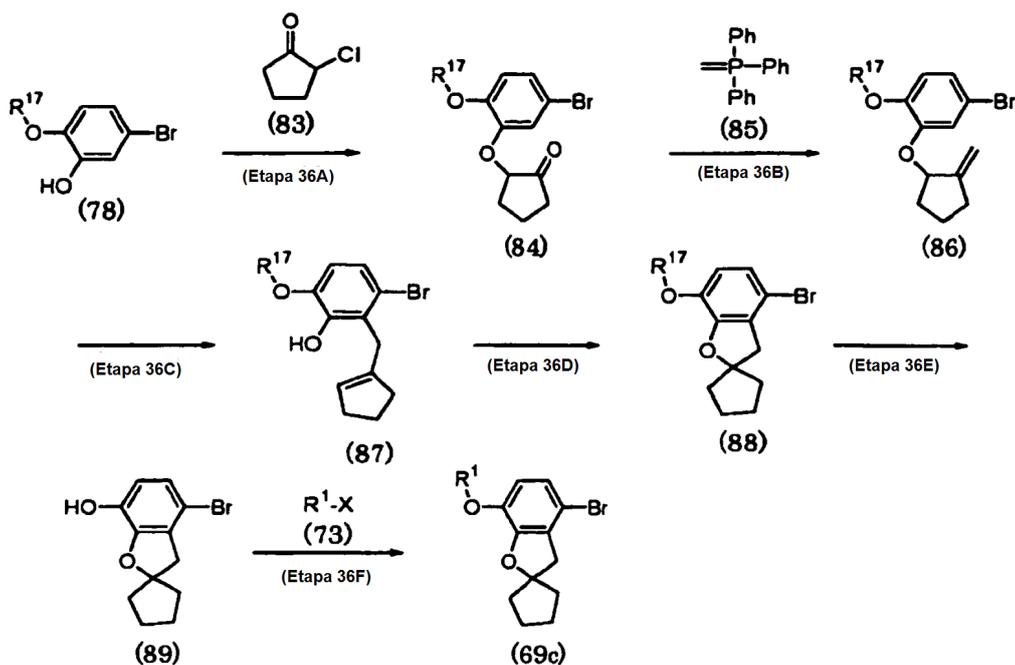
- 20 La Etapa 35A es una etapa para la preparación del Compuesto (82), haciendo reaccionar el Compuesto (80) con el Compuesto (81) en presencia de una base. Como el Compuesto (81), pueden mencionarse, por ejemplo, compuestos conocidos, tales como yoduro de metilo, bromuro de bencilo, cloruro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclopropilmetilo, cloruro de metoximetilo y cloruro de metoxietoximetilo, etc. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (80) en lugar del Compuesto (72), y usando el Compuesto (81) en lugar del Compuesto (73), respectivamente.

- 25 La Etapa 35B es una etapa para la preparación del Compuesto (78) mediante la aplicación del Compuesto (82) a oxidación de Baeyer-Villiger en un disolvente inerte.

- 30 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc., y similares, preferentemente diclorometano. Como el agente de oxidación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico y peróxido de hidrógeno, etc., preferentemente ácido m-cloroperbenzoico. Una cantidad del agente de oxidación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (82). Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 50 °C.

- 35 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 día a 7 días, preferentemente de 1 día a 3 días.

[Procedimiento de preparación 36]



en las que R¹, R¹⁷ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

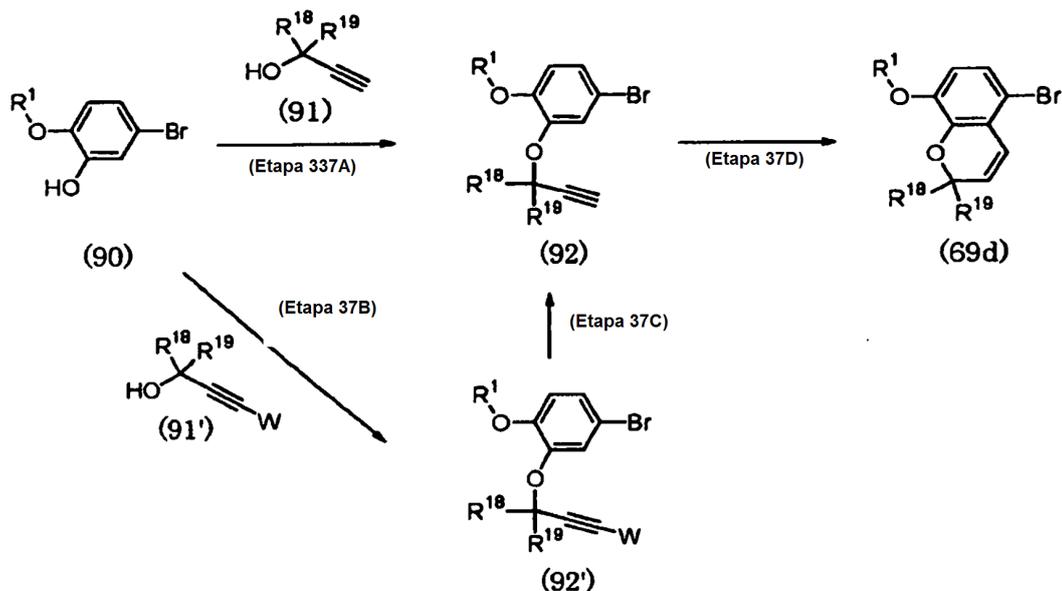
5 El Procedimiento de preparación 36 es un procedimiento para preparar el Compuesto (69c) en el que un anillo heterocíclico que contiene oxígeno formado por la fusión de anillo de R² y R³ del compuesto (69) mencionado anteriormente es un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano usando el Compuesto (78) como un compuesto de partida.

10 La Etapa 36A, Etapa 36B, Etapa 36C y Etapa 36D se realizan de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 96/03399. El Compuesto (78) puede prepararse, por ejemplo, mediante el "Procedimiento de preparación 35" mencionado anteriormente.

La Etapa 36E es una etapa para la preparación de un compuesto de fenol (89) mediante la retirada de R¹⁷, que es un grupo protector del Compuesto (88). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 33B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (88) en lugar del Compuesto (77).

15 La Etapa 36F es una etapa para la preparación del Compuesto (69c), haciendo reaccionar el Compuesto (89) con un compuesto de halógeno (73). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (89) en lugar del Compuesto (72).

[Procedimiento de preparación 37]



en las que R^1 y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, cada uno de R^{18} y R^{19} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o grupo ciclopropilo (con la condición de que R^{18} y R^{19} no representen átomos de hidrógeno o grupos ciclopropilo simultáneamente). También, R^{18} y R^{19} pueden formar en combinación un grupo alquileo C_2 - C_4 cíclico.

El Procedimiento de preparación 37 es un procedimiento para preparar el Compuesto (69d), en el que un anillo heterocíclico que contiene oxígeno formado por la fusión de anillo de R^2 y R^3 del compuesto (69) mencionado anteriormente es un anillo 3,6-dihidro-2H-pirano que usa el Compuesto (90) como un compuesto de partida.

La Etapa 37A es una etapa para la preparación del Compuesto (92), haciendo reaccionar el Compuesto (90) con el Compuesto (91). El Compuesto (90) puede prepararse, por ejemplo, de la misma manera en el "Procedimiento de preparación 35" mencionado anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (73) de la "Etapa 32B" mencionada anteriormente en lugar del Compuesto (81). Como el Compuesto (91), pueden mencionarse, por ejemplo, compuestos conocidos, tales como 3-butin-2-ol, 2-metil-3-butin-2-ol, 1-ciclopropil-2-propin-1-ol, 1-etinilciclopropanol, 1-etinilciclobutanol y 1-etinilciclopentanol, etc. Esta etapa se realiza mediante el mismo procedimiento que se describe en el documento WO 97/43288.

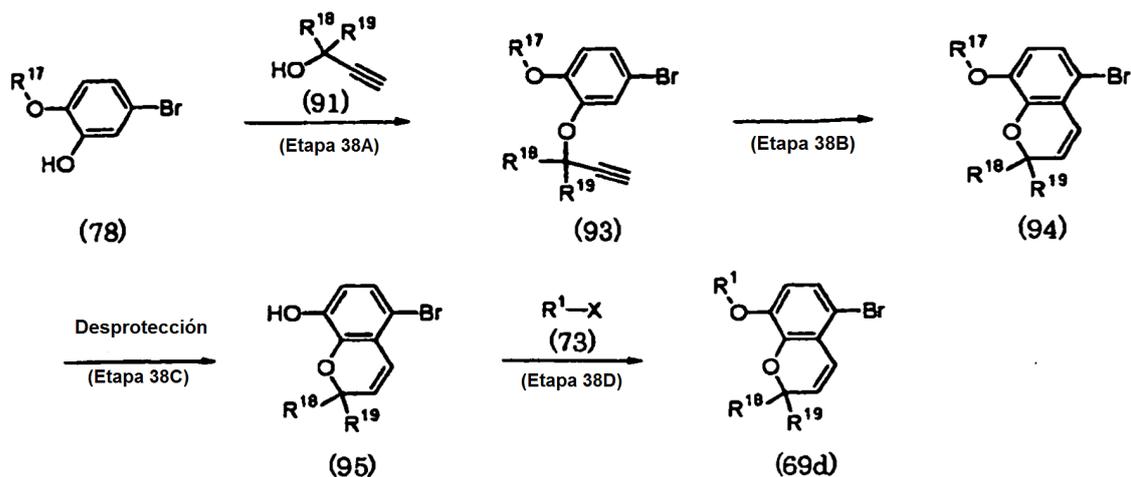
La Etapa 37B es una etapa para la preparación del Compuesto (92'), haciendo reaccionar el Compuesto (90) con el Compuesto (91'). Como el Compuesto (91'), pueden mencionarse, por ejemplo, compuestos conocidos, tales como 4-trimetilsilil-3-butin-2-ol, 2-metil-4-trimetilsilil-3-butin-2-ol, 1-ciclopropil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol, 1-trimetilsililetinilciclopropanol, 1-trimetilsililetinilciclobutanol y 1-trimetilsililetinilciclopentanol, etc.

Esta etapa se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 97/43288, de manera similar a la "Etapa 37A" mencionada anteriormente.

La Etapa 37C es una etapa para la preparación del Compuesto (92) mediante la retirada de un grupo protector en el extremo del grupo etinilo del Compuesto (92'). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9A1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (92') en lugar del Compuesto (6h).

La Etapa 37D es una etapa para la preparación del Compuesto (69d) mediante ciclación intramolecular del Compuesto (92). Esta etapa se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 97/43288 de manera similar a la "Etapa 37A" mencionada anteriormente.

[Procedimiento de preparación 38]



en las que R^1 , R^{17} , R^{18} y R^{19} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

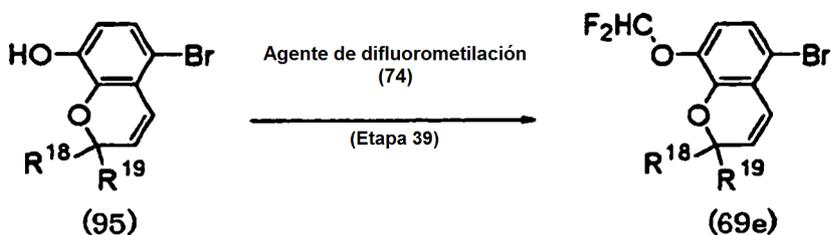
- 5 El Procedimiento de preparación 38 es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (69d), en el que un anillo heterocíclico que contiene oxígeno formado por la fusión de anillo de R^2 y R^2 del compuesto (69) mencionado anteriormente es un anillo 3,6-dihidro-2H-pirano que usa el Compuesto (78) como un compuesto de partida.

La Etapa 38A y la Etapa 38B se realizan mediante el mismo procedimiento que se describe en el documento WO 97/43288. El Compuesto (78) puede prepararse, por ejemplo, mediante el "Procedimiento de preparación 35" mencionado anteriormente.

- 10 La Etapa 38C es una etapa para la preparación del Compuesto (95) mediante la retirada de R^{17} que es un grupo protector del Compuesto (94). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 33B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (94) en lugar del Compuesto (77).

- 15 La Etapa 38D es una etapa para la preparación del Compuesto (69d), haciendo reaccionar el Compuesto (95) con un Compuesto de halógeno (73). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (95) en lugar del Compuesto (72).

[Procedimiento de preparación 39]



en las que R^{18} y R^{19} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

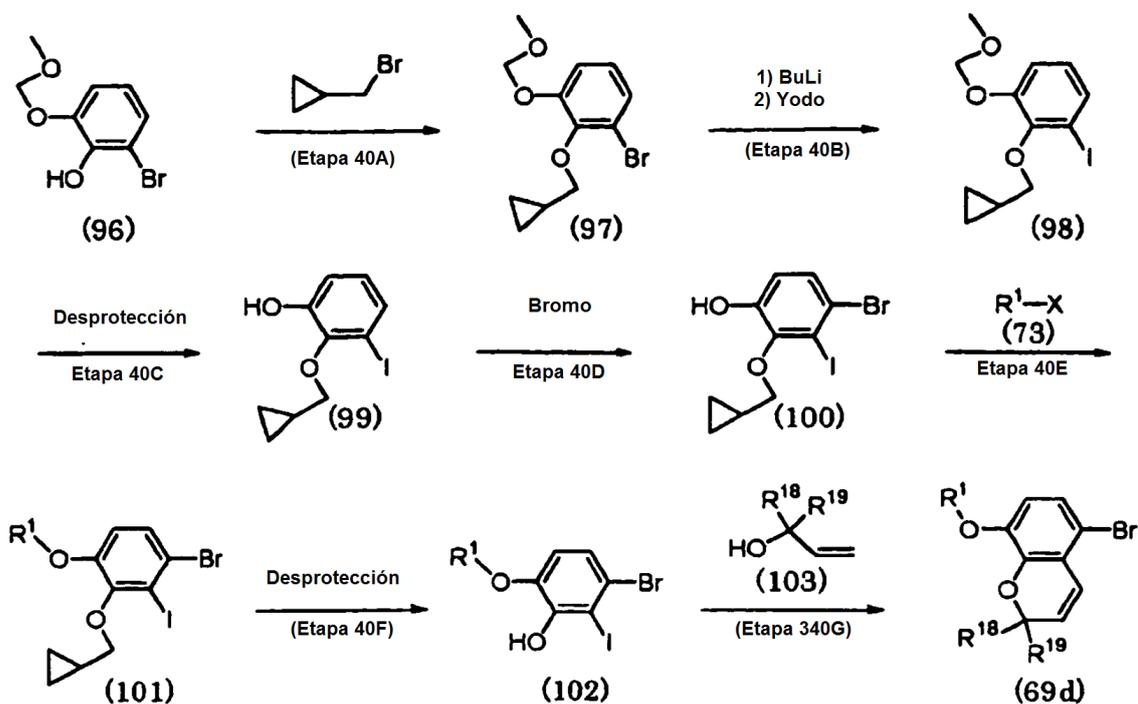
- 20 El Procedimiento de preparación 39 es un procedimiento para preparar el Compuesto (69e), en el que un anillo heterocíclico que contiene oxígeno formado por la fusión de anillo de R^2 y R^3 del compuesto (69) mencionado anteriormente es un anillo 3,6-dihidro-2H-pirano y R^1 es un grupo difluorometilo que el Compuesto (95) como un compuesto de partida.

La Etapa 39 es una etapa para la preparación del Compuesto (69e), haciendo reaccionar el Compuesto (95) con un agente de difluorometilación (74), en un disolvente inerte, en presencia de una base.

- 25 El Compuesto (95) puede prepararse mediante la "Etapa 38C" mencionada anteriormente.

La Etapa 39 se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32C" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (95) en lugar del Compuesto (72).

[Procedimiento de preparación 40]



en las que R^1 , R^{18} y R^{19} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 El Procedimiento de preparación 40 es un procedimiento para preparar el Compuesto (69d), en el que un anillo heterocíclico que contiene oxígeno formado por la fusión de anillo de R^2 y R^3 del compuesto (69) mencionado anteriormente es un anillo 3,6-dihidro-2H-pirano, usando el compuesto conocido (96) como un compuesto de partida.

10 La Etapa 40A es una etapa para la preparación del Compuesto (97), haciendo reaccionar el compuesto conocido (96) con bromuro de ciclopropilmetilo en un disolvente inerte, en presencia de una base. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (96) en lugar del Compuesto (72), y el uso de bromuro de ciclopropilmetilo en lugar del compuesto de halógeno (73). En este caso, se prefiere particularmente que se seleccione N,N-dimetilformamida como disolvente inerte, y carbonato potásico como base, respectivamente, y las cantidades de los cuales son una cantidad molar igual, en base a 1 mol del Compuesto (96), una temperatura de la reacción es 80 °C, y un tiempo de reacción es 2 horas.

15 La Etapa 40B es una etapa para la preparación de un compuesto yodado (98) después de someter el átomo de bromo del Compuesto (97) a intercambio de átomo de bromo-metal de lio usando butillitio. Esta etapa se realiza de la misma manera que en el "Procedimiento de preparación 28" mencionado anteriormente excepto por el uso del Compuesto (97) en lugar del Compuesto (69), y el uso de yodo en lugar de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano, respectivamente.

20 La Etapa 40C es una etapa para la preparación de un compuesto de fenol (99) mediante la retirada de un grupo MOM, que es un grupo protector del Compuesto (98). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 33B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (98) en lugar del Compuesto (77).

La Etapa 40D es una etapa para la preparación de compuesto bromado (100), haciendo reaccionar el Compuesto (99) con bromo. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32A" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (99) en lugar del Compuesto (71).

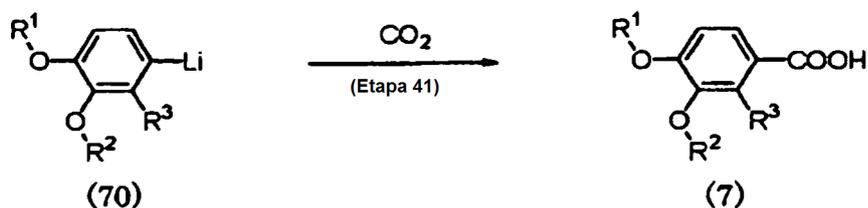
25 La Etapa 40E es una etapa para la preparación del Compuesto (101), haciendo reaccionar el Compuesto (100) con un compuesto de halógeno (73). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 32B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (100) en lugar del Compuesto (72).

30 La Etapa 40F es una etapa para la preparación del Compuesto (102) mediante la retirada de un grupo ciclopropilmetilo que es un grupo protector del Compuesto (101). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 33B" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (101) en lugar del Compuesto (77).

La Etapa 40G es una etapa para la preparación del Compuesto (69d), haciendo reaccionar el Compuesto (102) con el

Compuesto (103) en presencia de un catalizador de paladio. Como el Compuesto (103), pueden mencionarse, por ejemplo, compuestos conocidos, tales como 3-buten-2-ol, 2-metil-3-buten-2-ol, 1-ciclopropil-2-propen-1-ol, 1-vinilciclopropanol, 1-vinilciclobutanol y 1-vinilciclopentanol, etc. Esta etapa se realiza mediante el mismo procedimiento que se describe en el documento WO 01/83476.

5 [Procedimiento de preparación 41]

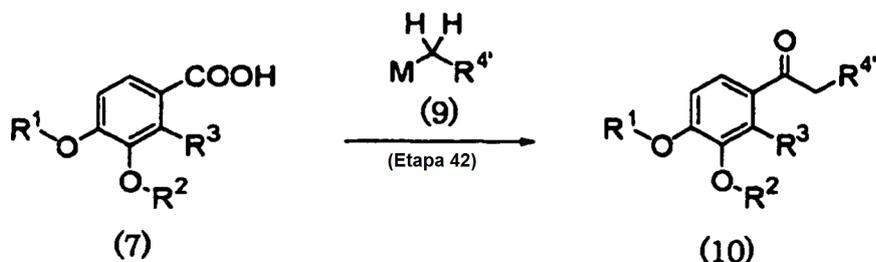


en las que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 41 es un procedimiento para preparar el Compuesto (7), mediante el "Procedimiento de preparación 3" mencionado anteriormente.

10 La Etapa 41 es una etapa para la preparación del Compuesto (7), en el que se introduce un grupo carboxi haciendo reaccionar un compuesto litiado (70) sobre dióxido de carbono. El Compuesto (70) puede prepararse mediante la "Etapa 28A" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 28B" mencionada anteriormente, excepto por el uso de dióxido de carbono en lugar de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano.

15 [Procedimiento de preparación 42]



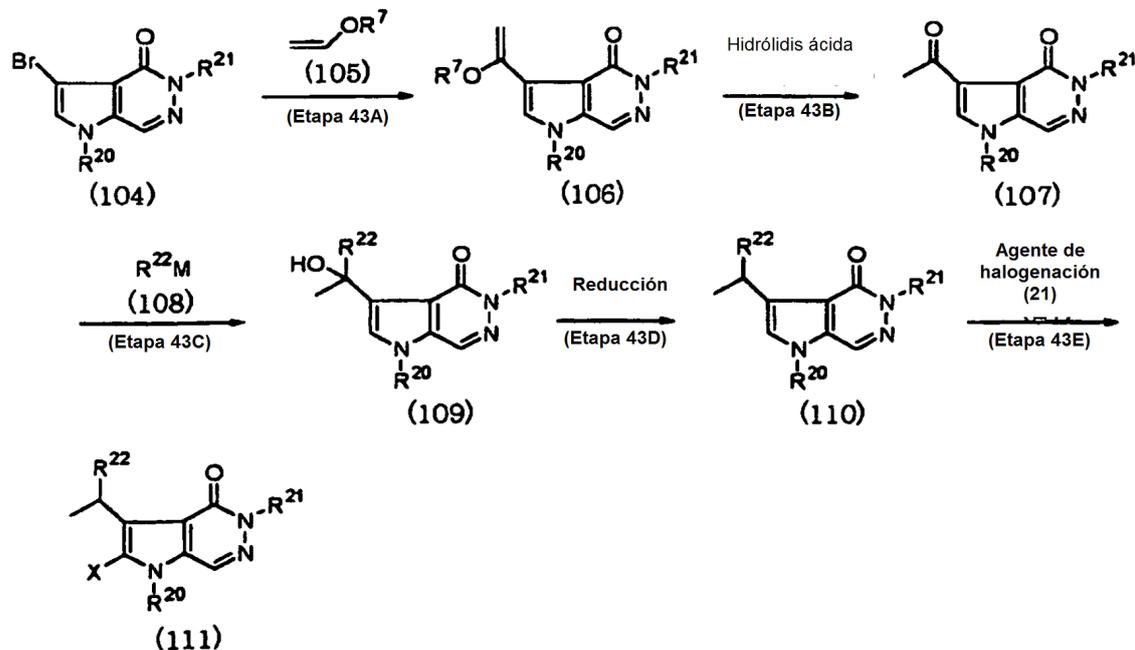
en las que R¹, R², R³, R⁴ y M tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 42 es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (10) del "Procedimiento de preparación 3" mencionado anteriormente.

20 La Etapa 42 es una etapa para la preparación del Compuesto (10), haciendo reaccionar un compuesto de ácido benzoico (7) con un compuesto organometálico (9) en un disolvente inerte. El Compuesto (7) puede prepararse mediante, por ejemplo, el "Procedimiento de preparación 41" mencionado anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3B" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (7) en lugar del Compuesto (8).

25

[Procedimiento de preparación 43]



en las que R^7 , X y M tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^{20} representa un grupo BOM, grupo 4-metoxibencilo o grupo SEM, R^{21} representa un átomo de hidrógeno, grupo BOM o grupo SEM, y R^{22} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , "un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b)" o "un grupo de anillo aromático o anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno sustituido con sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (d)". (el grupo alquilo C_1-C_6 de R^{22} tiene el mismo significado que el grupo alquilo C_1-C_6 sin sustituir en el "grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a)".)

- 10 El Procedimiento de preparación 43 es un procedimiento para preparar el Compuesto (111), en el que R^5 y R^6 del compuesto (3) mencionado anteriormente son cada uno un grupo SEM o grupo BOM, y R^4 es un grupo etilo sustituido con R^{22} , o R^5 del compuesto (3a) mencionado anteriormente es un grupo SEM o grupo BOM, y R^4 es un grupo etilo sustituido con R^{22} .

- 15 La Etapa 43A es una etapa para la preparación de un compuesto de vinil éter (106), haciendo reaccionar el Compuesto (104) con el Compuesto (105) en una atmósfera de gas inerte, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de paladio y una base. El Compuesto (104) es un compuesto en el que R^5 y R^6 del compuesto (41a) mencionado anteriormente son cada uno un grupo SEM, grupo 4-metoxibencilo o grupo BOM, y X es un átomo de bromo, o un compuesto en el que R^5 del compuesto (41b) mencionado anteriormente es un grupo SEM, grupo 4-metoxibencilo o grupo BOM, y X es un átomo de bromo, y puede prepararse mediante la "Etapa 14I" o "Etapa 14K" mencionada anteriormente. El Compuesto (105) es un compuesto que es un compuesto conocido, tal como metilvinil éter, etilvinil éter, propilvinil éter, butilvinil éter y terc-butilvinil éter, etc., o puede prepararse a partir de un compuesto conocido de acuerdo con el procedimiento conocido. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 11A1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (104) en lugar del Compuesto (6f) y el uso del Compuesto (105) en lugar del Compuesto (24), respectivamente, usando 1,3-bis(difenilfosfino)propano en lugar de trifenilfosfina o tri(o-tolil)fosfina como un derivado de fosfina que está preferentemente co-presente, usando N,N-diisopropiletilamina como una base preferida, y usando acetato de talio para el control selectivo de la reacción. Una cantidad del acetato de talio que debe usarse para el control selectivo de la reacción es generalmente una cantidad molar de 0,5 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base al Compuesto (104).

- 30 La Etapa 43B es una etapa para la preparación del Compuesto (107) que tiene un grupo acetilo, hidrolizando un compuesto de vinil éter (106) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador ácido.

- 35 Como disolvente inerte que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como pentano, hexano o heptano, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente, un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo o metanol.

Como el catalizador ácido que puede usarse, pueden mencionarse un ácido sólido, tal como gel de sílice, etc.; una resina de intercambio iónico, tal como Amberlite 15 (nombre comercial), etc.; un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; o un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, etc., preferentemente gel de sílice o ácido clorhídrico. Una cantidad del catalizador ácido que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,5 a 3 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (106). Con la condición en el caso del ácido sólido, éste sea generalmente de 1 a 20 kg, preferentemente de 5 a 15 kg en base a 1 mol del Compuesto (106).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 50 °C.

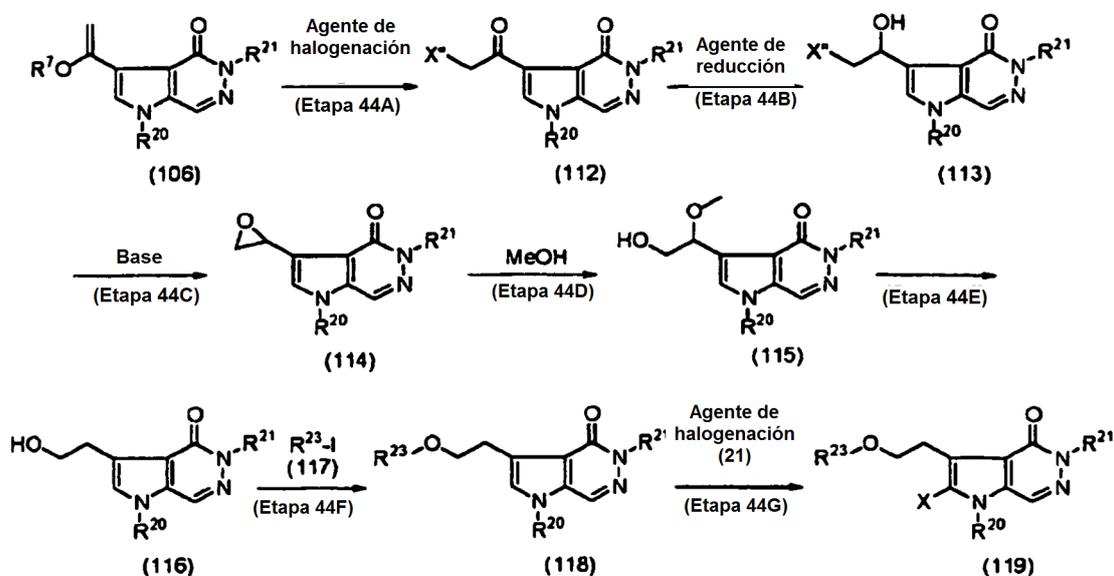
Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 43C es una etapa para la preparación del Compuesto (109), que tiene un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar el Compuesto (107), que tiene un grupo acetilo, con un compuesto organometálico (108) en un disolvente inerte. Como el compuesto organometálico (108) que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un reactivo de organolitio, tal como metililitio, butililitio o fenililitio, etc.; o un reactivo de organomagnesio (reactivo de Grignard), tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, cloruro de ciclopropilmagnesio, bromuro de ciclopropilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio o bromuro de fenilmagnesio, etc. La Etapa 43C se realiza de la misma manera que en la "Etapa 3B" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (107) en lugar del Compuesto (8), y el uso de un compuesto organometálico (108) en lugar del compuesto organometálico (9), respectivamente.

La Etapa 43D es una etapa para la preparación del Compuesto (110) reduciendo el Compuesto (109), que tiene un grupo hidroxilo, usando un compuesto de organosilano o compuesto de organoestaño en un disolvente inerte, en presencia de un ácido o un ácido de Lewis. La Etapa 43D se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (109) en lugar del Compuesto (6q).

La Etapa 43E es una etapa para la preparación del Compuesto (111), en el que la posición 2 del anillo de pirrolopiridazinona se halogena haciendo reaccionar el Compuesto (110) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (110) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 44]



en las que R⁷, R²⁰ y R²¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R²³ representa un grupo alquilo C₁-C₄, teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente o un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alquilo C₁-C₂, teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente, X" representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El Procedimiento de preparación 44 es un procedimiento para preparar el Compuesto (119), en el que R⁴ del

compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo etilo sustituido con un grupo -OR²³.

La Etapa 44A es una etapa para la preparación de un derivado de haloacetilo (112), haciendo reaccionar el Compuesto (106) con un agente de halogenación en un disolvente inerte.

El Compuesto (106) puede prepararse mediante la "Etapa 43A" mencionada anteriormente.

- 5 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; agua y un
10 disolvente mixto de los anteriores con agua, o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente un disolvente mixto de tetrahidrofurano-agua.

- 15 Como agente de halogenación que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un agente de cloración, tal como cloro, cloruro de sulfurilo o N-clorosuccinimida, etc.; un agente de bromación, tal como bromo, tribromuro de benciltrimetilamonio, tribromuro de trimetilfenilamonio, tribromuro de tetrametilamonio, tribromuro de tetraetilamonio, tribromuro de tetrabutilamonio, perbromuro de hidrobromuro de piridinio o N-bromosuccinimida, etc., y similares, preferentemente N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida. Una cantidad del agente de halogenación que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (106).

- 20 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 44B es una etapa para la preparación de un compuesto halohidrina (113), tratando un derivado de haloacetilo (112) con un agente de reducción en un disolvente inerte.

- 25 Como el agente de reducción que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, cianoborohidruro sódico, trimetoxiborohidruro sódico e hidruro de litio y aluminio, etc., preferentemente borohidruro sódico. Una cantidad del agente de reducción que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (112).

- 30 Como el disolvente que debe usarse pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o butanol, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; agua o un disolvente mixto de los disolventes anteriores, preferentemente tetrahidrofurano o un disolvente mixto con tetrahidrofurano. Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -10 °C a 100 °C preferentemente de 0 a
35 50 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

La Etapa 44C es una etapa para la preparación de un derivado de epóxido (114), tratando un compuesto de halohidrina (113) con una base en un disolvente inerte.

- 40 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.; o un disolvente mixto de los disolventes anteriores, etc., preferentemente tetrahidrofurano. Como la base que debe usarse, pueden mencionarse un metal alcalino, tal como
45 litio, sodio o potasio, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, butóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, preferentemente terc-butóxido potásico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (113).

- 50 Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 60 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una reacción, temperatura, etc., y es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

La Etapa 44D es una etapa para la preparación del Compuesto (115), tratando un derivado de epóxido (114) con

metanol.

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 60 °C.

5 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La Etapa 44E es una etapa para la preparación del Compuesto (116) reduciendo el Compuesto (115) en una atmósfera de hidrógeno, usando un catalizador en un disolvente inerte.

10 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, etc.; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; un éster, tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, etc.; agua; o un disolvente mixto de una combinación opcional de los anteriores, etc., preferentemente ácido acético.

20 Como catalizador que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, paladio-carbono activo, platino-carbono activo, negro de platino, rodio-carbono activo o níquel Raney, etc., preferentemente paladio-carbono activo. Una cantidad del catalizador que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 0,0005 a 1 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,1 veces en base a 1 mol del Compuesto (115). Una presión parcial de hidrógeno en la reacción es generalmente de 1 atm a 10 atm, preferentemente de 1 atm a 5 atm. Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 15 °C a 80 °C.

Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 15 minutos a 24 horas, preferentemente 30 minutos a 12 horas.

25 La Etapa 44F es una etapa para la preparación de un derivado de alcoxi etilo (118), haciendo reaccionar el Compuesto (116) con un agente de alquilación (117) en un disolvente orgánico, en presencia de una base.

30 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica, etc.; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.; una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, etc.; un nitrilo, tal como acetónitrilo o propionitrilo, etc.; un éster, tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo o acetato de etilo, etc.; un éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, etc.; o un disolvente mixto de los disolventes anteriores, preferentemente un disolvente aprótico polar, un éter o un disolvente mixto de los cuales.

35 Como la base que debe usarse, pueden mencionarse, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, etc.; una amida de metal alcalino, tal como amida sódica, etc.; una amina, tal como trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, lutidina o 4-dimetilaminopiridina, etc.; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o hidrógenocarbonato sódico, etc.; o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, butóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, etc., y similares, preferentemente terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 3 veces en base a 1 mol del Compuesto (116).

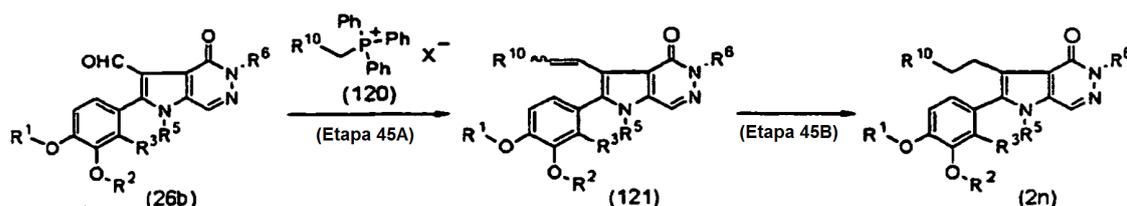
45 El Compuesto (117) es un compuesto que se conoce convencionalmente, o puede prepararse a partir de un compuesto conocido convencionalmente mediante un procedimiento conocido convencionalmente. Una cantidad de un Compuesto (117) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces en base a 1 mol del Compuesto (116).

Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de -50 °C a 150 °C, preferentemente de -10 °C a 100 °C.

50 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 5 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas.

La Etapa 44G es una etapa para la preparación de un compuesto de halógeno (119), haciendo reaccionar el Compuesto (118) con un agente de halogenación (21). Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (118) en lugar del Compuesto (2e).

[Procedimiento de preparación 45]



en las que $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^{10}$ y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 El Procedimiento de preparación 45 es un procedimiento para preparar el Compuesto (2n), en el que R^4 del compuesto (3) mencionado anteriormente es un grupo etilo sustituido con R^{10} .

La Etapa 45A es una etapa para la preparación de un compuesto de olefina (121), haciendo reaccionar el Compuesto (26b) con el Compuesto (120) en un disolvente inerte, en presencia de una base. Esta etapa es una reacción que se conoce como la denominada Reacción de Wittig, y puede realizarse seleccionando opcionalmente condiciones conocidas. El Compuesto (26b) puede prepararse mediante la mencionada anteriormente "Etapa 12A2".

10 Como disolvente inerte que debe usarse, éste no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y pueden mencionarse, por ejemplo, in hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, xileno, etc.; un éster, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, etc.; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo, etc.; una amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.; dimetilsulfóxido; o un disolvente mixto de los anteriores. Como la base que debe usarse pueden mencionarse, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, etc.; un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, etc.; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, hidruro potásico, etc.; un alquilalio, tal como metilalio, butilalio, etc.; una amida metálica, tal como amida sódica, diisopropilamida de litio, etc.; o una amina orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, tripropilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, etc. Una cantidad de la base que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 2 veces en base a 1 mol del Compuesto (26b). El Compuesto (120) es un compuesto que se conoce convencionalmente, o puede prepararse a partir de un compuesto conocido convencionalmente mediante un procedimiento conocido convencionalmente. Una cantidad de un Compuesto (120) que debe usarse es generalmente una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces en base a 1 mol del Compuesto (26b).

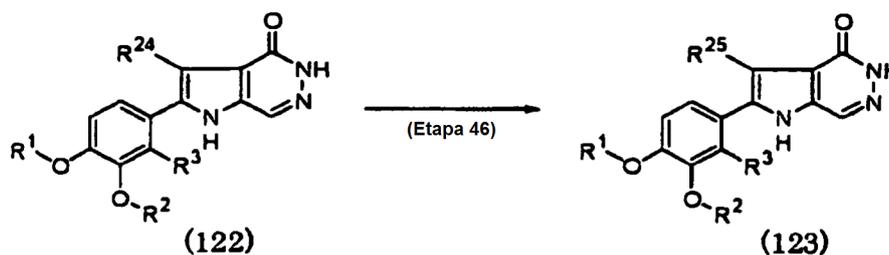
Una temperatura de la reacción puede variar dependiendo de la clase y cantidad de los materiales de partida, disolvente o disolventes, etc., y está generalmente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 15 a 80 °C.

30 Un tiempo de reacción puede variar dependiendo de una temperatura de la reacción, etc., y es generalmente de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

La Etapa 45B es una etapa para la preparación del Compuesto (2n), en la que R^4 del Compuesto (2) es un grupo etilo sustituido con un grupo R^{10} , sometiendo el Compuesto (121) a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. La Etapa 45B se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9C1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (121) en lugar del Compuesto (6k).

35

[Procedimiento de preparación 46]

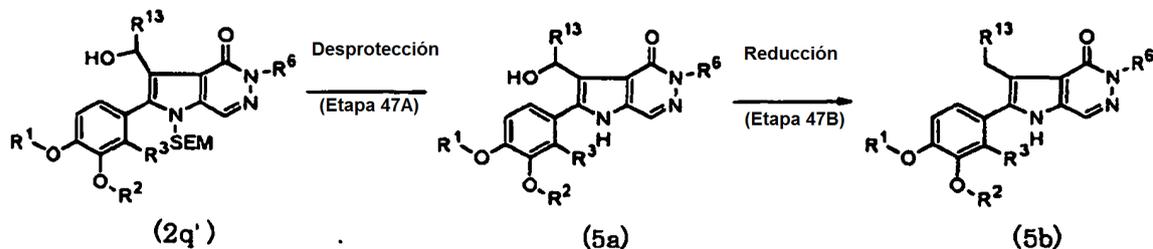


en las que R^1, R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^{24} representa un grupo

alquinilo C₂-C₆, teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R²⁵ representa un grupo alquenilo C₂-C₆, teniendo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

- 5 El Procedimiento de preparación 46 es una etapa para la preparación del Compuesto (123), en el que R⁴ del compuesto (1) mencionado anteriormente es un grupo alquenilo C₂-C₆, sometiendo el Compuesto (122) en el que R⁴ es un grupo alquinilo C₂-C₆ a reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 9B1" mencionada anteriormente, excepto por el uso del Compuesto (122) en lugar del Compuesto (6j).

[Procedimiento de preparación 47]



- 10 en las que R¹, R², R³, R⁶ y R¹³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

El Procedimiento de preparación 47 es un procedimiento para preparar el Compuesto (5a), en el que la R⁴ del Compuesto (5) descrito en el "Procedimiento de preparación 1" mencionado anteriormente es un grupo -CH(OH)R¹³, y el Compuesto (5b), en el que R⁴ del mismo es un grupo CH₂R¹³.

- 15 La Etapa 47A es una etapa para retirar el grupo SEM como grupo protector. El Compuesto (2q') es un compuesto en el que R⁴ del Compuesto (2) es un grupo -CH(OH)R¹³ y R⁵ del mismo es un grupo SEM, y puede prepararse, por ejemplo, mediante la "Etapa 12B" mencionada anteriormente. Esta etapa se realiza de la misma manera que en el (Tratamiento 1) mencionado anteriormente de la "Etapa 1B11", excepto por el uso del Compuesto (2q') en lugar del Compuesto (2').

- 20 La Etapa 47B es una etapa para la preparación del Compuesto (5b) reduciendo el Compuesto (5a), que tiene un grupo hidroxilo, usando un compuesto de organosilano o compuesto de organoestaño, en un disolvente inerte, en presencia de un ácido o un ácido de Lewis. Esta etapa se realiza de la misma manera que en la "Etapa 12C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del Compuesto (5a) en lugar del Compuesto (6q).

- 25 Después de que se completen las reacciones respectivas mencionadas anteriormente, el compuesto deseado puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con la mane convencional. Por ejemplo, éste puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción según se necesite, retirando los materiales insolubles por filtración, si alguno estuviera presente, añadiendo disolvente orgánicos que no sean miscibles con agua, tales como acetato de etilo, lavando con agua, separando la fase orgánica que contenga el compuesto deseado, secándola sobre sulfato de magnesio anhidro, etc., y después retirando por destilación el disolvente el disolvente.

- 30 El compuesto deseado obtenido puede separarse y purificarse, si fuera necesario, de una manera convencional, por ejemplo, recristalización; reprecipitación; o un procedimiento usado convencionalmente para la separación y purificación de un compuesto orgánico en una combinación opcional, eluyendo con un eluyente adecuado (por ejemplo, un procedimiento de absorción en cromatografía columna, usando un vehículo, tal como gel de sílice, alúmina, etc.; procedimiento de cromatografía de intercambio iónico; o un procedimiento de cromatografía en columna en fase normal-fase inversa, usando gel de sílice o gel de sílice alquilado (adecuadamente, esta es cromatografía líquida de alto rendimiento)).

- 35 El Compuesto (1) de la presente invención puede convertirse en una sal de adición farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la manera convencional, si fuera necesario, y puede separarse directamente como una sal de adición de la mezcla de reacción.

- 40 Como la sal de adición farmacéuticamente aceptable, cuando el Compuesto (1) de la presente invención tiene un grupo amino sustituido, pueden mencionarse, por ejemplo, una sal de adición de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o fosfato, etc.; o una sal de adición de ácido orgánico, tal como acetato, benzoato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluorometanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato o aspartato, etc. También, cuando el Compuesto (1) de la presente invención tiene un grupo carboxi, pueden mencionarse, por ejemplo, una sal metálica, tal como una sal sódica, sal potásica, sal de calcio o sal de magnesio, etc.: o una sal con una base orgánica, tal como una sal de amonio, sal de trietilamina o sal de guanidina, etc., y similares.

- 45 Cuando el Compuesto (1) de la presente invención, o una sal de adición del mismo, se usa como una medicina, ésta puede administrarse tal cual (como un polvo resultante tal cual), o como una preparación tal como un comprimido,

5 cápsula, gránulo, polvo o jarabe, etc., que se prepara mezclando con un excipiente, diluyente, etc., opcional farmacéuticamente aceptable, por vía oral o por vía no oral (preferentemente por vía oral) como una preparación tal como una inyección o un supositorio, etc., preparado de la misma manera. Estas preparaciones se preparan mediante procedimientos convencionales conocidos usando un aditivo tal como un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, un emulsionante, un estabilizante, un corrector o un diluyente, etc.

10 Como excipiente puede mencionarse, por ejemplo, un excipiente orgánico o un excipiente inorgánico. Como excipiente orgánico puede mencionarse, por ejemplo, un derivado de azúcar, tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol, etc.; un derivado de almidón tal como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón o dextrina, etc.; un derivado de celulosa tal como celulosa cristalina, etc.; goma arábiga; dextrano; o pululano, etc. Como excipiente inorgánico puede mencionarse, por ejemplo, anhídrido del ácido silícico ligero; o un sulfato tal como sulfato de calcio, etc., y similares.

15 Como lubricante puede mencionarse, por ejemplo, ácido esteárico; una sal metálica del ácido esteárico tal como estearato de calcio o estearato de magnesio, etc.; talco; sílice coloidal; una cera tal como cera de abejas o esperma de ballena, etc.; ácido bórico, ácido adípico; un sulfato tal como sulfato de sodio, etc.; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D,L-leucina, laurilsulfato sódico; un ácido silícico tal como anhídrido silícico o hidrato del ácido silícico, etc.; o el derivado de almidón en el excipiente mencionado anteriormente, etc..

Como aglutinante puede mencionarse, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol o compuestos mostrados en el excipiente mencionado anteriormente, etc.

20 Como disgregante puede mencionarse, por ejemplo, un derivado de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de calcio internamente reticulada, etc.; polivinilpirrolidona reticulada; o almidón químicamente modificado o derivados de celulosa tal como carboximetil almidón o carboximetil almidón sódico, etc.

25 Como emulsionante puede mencionarse, por ejemplo, una arcilla coloidal tal como bentonita o goma de abeja, etc.; un tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato sódico, etc.; un tensioactivo catiónico tal como clorhidrato de benzalconio, etc.; o un tensioactivo no iónico tal como alquil éter de polioxietileno, éster del ácido alifático de polioxietileno de sorbitán o éster del ácido alifático de sacarosa, etc., y similares.

Como estabilizante puede mencionarse, por ejemplo, un éster del ácido parahidroxibenzoico tal como metilparabeno o propilparabeno, etc.; un alcohol tal como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico, etc.; clorhidrato de benzalconio; un fenol tal como fenol o cresol, etc.; timerosal; anhídrido acético o ácido sórbico.

30 Como corrector puede mencionarse, por ejemplo, un agente edulcorante tal como sacarina sódica o Aspartamo, etc.; un agente acidificador tal como ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico, etc.; o un agente aromatizante tal como mentol, extracto de limón o extracto de naranja, etc., y similares.

35 El diluyente es un compuesto que normalmente se usa como un diluyente, y pueden mencionarse por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato cálcico, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona o una mezcla de los cuales, etc.,

40 Una dosis del Compuesto (1) deseado, o de una sal de adición del mismo, de la presente invención, puede variar dependiendo de un síntoma, de la edad, del peso corporal, etc., de un paciente, y en el caso de una administración oral, cada uno puede administrarse en un límite inferior de 0,005 mg/kg (preferentemente 0,2 mg/kg) y un límite superior de 20 mg/kg (preferentemente 10 mg/kg) una vez, y en el caso de una administración no oral, cada uno puede administrarse en un límite inferior de 0,0005 mg/kg (preferentemente 0,002 mg/kg) y un límite superior de 20 mg/kg (preferentemente 10 mg/kg), de 1 a 6 veces al día por un adulto dependiendo del síntoma.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explica con mayor detalle con referencia a Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos de Ensayo, pero el alcance de la presente invención no se limita a estos.

45 Ejemplo 1

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1)

1-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]-piridazin-4-ona

50 A una mezcla de 1,01 g (2,93 mmol) de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 15-(g) y 1,15 g (3,53 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(a) se le añadieron 36 ml de tolueno, 24 ml de etanol y 6 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y la mezcla se desgasificó a presión reducida se reemplazó por argón. Después, se añadieron 702 mg (0,607 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio a la mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después

de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:4 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 750 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 55%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 464 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,82-0,95 (m, 6H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,58 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,14 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1661.

1-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 750 mg (1,62 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 1-(a) se le añadieron 2,5 ml de tetrahidrofurano, 0,22 ml de etilendiamina y 16,5 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron agua y hexano a la mezcla de reacción, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. El material seco obtenido se disolvió en etanol, se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 459 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85%)

Punto de fusión: 287-292 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 334 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,72-0,79 (m, 2H), 0,85-0,94 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 1H), 7,07 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,28 (s a, 1H), 12,54 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1648.

Ejemplo 2

3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-2)

2-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,25 g (0,66 mol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 315 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 96%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 498 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,82-0,90 (m, 6H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,02 (s a, 1H).

2-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 311 mg (0,624 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 2-(a) se le añadieron 15 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía cloruro de hidrógeno 4 N, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 28 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se enfrió dejándola reposar, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico. Al sólido obtenido se le añadieron 22 ml de metanol y 1,5 ml de amoníaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadieron éter diisopropílico y hexano al sólido obtenido, se realizó un tratamiento con ondas ultrasónicas, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 177 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 77%)

Punto de fusión: 281-283 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 368 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,74-0,91 (m, 4H), 3,96-4,03 (m, 1H), 7,12 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,37 (s a, 1H), 12,79 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1639.

5 Ejemplo 3

3-Bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto Ejemplar N° 1-3)

3-(a) 1-Benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 9,50 g (28,4 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 17-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido en bruto obtenido se recristalizó en tolueno para obtener 8,95 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 69%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 454 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,67-0,83 (m, 4H), 3,69-3,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,58 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,99 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1644.

3-(b) 1-Benciloximetil-3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 460 mg (1,02 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 3-(a) se le añadieron 10 ml de acetonitrilo y 4 ml de diclorometano, seguido de la adición de 214 mg (1,22 mmol) de N-bromosuccinimida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico al sólido obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 1:0 \rightarrow 1:1 \rightarrow 0:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 473 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 87%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 532 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,70-0,85 (m, 4H), 3,70-3,77 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,14-7,36 (m, 6H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,03 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1650.

3-(c) 3-Bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

En un autoclave fabricado de vidrio se cargaron 463 mg (0,870 mmol) de 1-benciloximetil-3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 3-(b), 25 ml de etanol y 25 ml de ácido clorhídrico conc., y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna; Kromacil™ 100-5-C18 (20 mm x 250 mm (fabricada por EKA CHEMICALS), Eluyente; acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético = 600:400:1 (V/V/V), Caudal; 10 ml/min) para obtener 92 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 26%)

Punto de fusión: 267-270 °C (descompuesto).

Espectro de masas (Cl, m/z): 412 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,73-0,91 (m, 4H), 3,95-4,02 (m, 1H), 7,12 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,35 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 4

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-4)

5 4-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

A una mezcla de 1,46 g (3,00 mmol) de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 18-(d) y 1,47 g (4,50 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(a) se le añadieron 7 mg de acetato de paladio, 22 mg de butil-di-1-adamantilfosfina, 20 ml de tolueno, 2,59 g de fosfato potásico y 1,2 ml de agua, y la mezcla se desgasificó a presión reducida y se reemplazó por argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:0 \rightarrow 2: 3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,54 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 84%) Espectro de masas (CI, m/z): 608(M^+ +1).

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-0,90 (m, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

4-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 1,54 g (2,53 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 4-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,11 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 92%)

Espectro de masas (CI, m/z): 478 (M^+ +1).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,83-0,88 (m, 4H), 0,94-1,00 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,96 (s a, 1H).

4-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 A 1,10 g (2,30 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 4-(b) se le añadieron 30 ml de diclorometano y 6 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 ml de metanol y 2 ml de amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se añadió agua a la solución, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó a presión reducida. Al material seco obtenido se le añadió acetato de etilo para disolverlo, se añadió éter diisopropílico a la solución y el precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener 0,54 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 67%)

Punto de fusión: 245-246 °C.

50 Espectro de masas (CI, m/z): 348 (M^+ +1).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 5**2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-5)**

5 5-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 7,05 g (14,0 mmol) de 2-bromo-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 19-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 9,36 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento pálido sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 622 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 6H), 0,97-1,03 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

15 5-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 9,35 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 14,0 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 5-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]-piridazin-4-ona, obteniendo de esta forma 5,84 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 79%)

Espectro de masas (CI, m/z): 492 ($M^+ + 1$).

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,84-0,90 (m, 4H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 3,01 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1636.

5-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(c), excepto porque se usaron 5,84 g (11,9 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 5-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta forma 4,41 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sustancialmente cuantitativo.

35 Punto de fusión: 223-225 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 362 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,73-0,89 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,91 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H), 12,16 (s a, 1H).

40 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1628.

Ejemplo 6**2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-6)**

45 6-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 900 mg (1,74 mmol) de 2-bromo-3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 20-(c) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 596 mg del compuesto del título en forma de un sólido

de color amarillento pálido. (Rendimiento: 54%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 636 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 0,96-1,05 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

6-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]-piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 595 mg (0,936 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 6-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 377 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 80%) Espectro de masas (Cl, m/z): 506 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,74-0,90 (m, 6H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60-1,74 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 3,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,93-4,06 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,25 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1630.

6-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 A 431 mg (0,853 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 6-(b) se le añadieron 6,7 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía hidrógeno cloruro 4 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 10 ml de metanol y 5 ml de amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 307 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 96%)

Punto de fusión: 208-210 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 376 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,73-0,86 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,61-1,74 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H), 12,16 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1637,

Ejemplo 7

35 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-7)**

7-(a) 1-Benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 414 mg (0,818 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 21-(g) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 369 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 72%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 626 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,69-0,77 (m, 2H), 0,77-0,83 (m, 2H), 0,96-1,05 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 3,05-3,18 (m, 1H), 3,65-3,79 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,16-7,36 (m, 7H), 8,09 (s, 1H).

7-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 313 mg (0,500 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-5-(2-

5 trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 7-(a) se le añadieron 15 ml de etanol, 1,6 ml de amoníaco acuoso al 28% y 39 mg de paladio al 5%-carbono activo, y la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a 30 °C durante 7 días. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 9:1 → 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 152 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento: 60%) Espectro de masas (CI, m/z): 506 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,81-0,90 (m, 4H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,26-3,40 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,58 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H).

7-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(c), excepto porque se usaron 152 mg (0,300 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 7-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 70 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

Punto de fusión: 265-267 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 376 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,73-0,88 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,15 (s a, 2H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1646.

Ejemplo 8

25 **3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-8)**

8-(a) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 4,86 g (9,15 mmol) de 2-bromo-3-butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 22-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 5,57 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 94%)

Espectro de masas (CI, m/z): 650 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 9H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1666.

8-(b) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]-piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 5,57 g (8,57 mmol) de 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 8-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 3,95 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 89%)

45 Espectro de masas (CI, m/z): 520 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^2H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,82-0,87 (m, 4H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93-1,02 (m, 2H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1630,

8-(c) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 3,94 g (7,58 mmol) de 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 8-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, y se realizó postratamiento excepto para el uso de etanol en lugar de metanol, obteniendo de esta manera 2,81 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 95%)

Punto de fusión: 192-194 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 390 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,75-0,86 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H), 12,15 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1641.

Ejemplo 915 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-9)**

9-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 4,77 g (9,00 mmol) de 2-bromo-3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 23-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 6,23 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento pálido sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 650 ($M^+ + 1$).

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,06 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,76-0,86 (m, 6H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

9-(b)

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol-10-[2,3-d]piridazin-4-ona

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 6,14 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 9,00 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 9-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 5,74 g el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 520 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,82-0,88 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,94-1,03 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 1H), 2,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H).

40 9-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 5,74 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 9,00 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 9-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-3-propil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 2,81 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 80%)

Punto de fusión: 239-241 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 390 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,73-0,88 (m, 4H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,89 (d, J = 7,1

Hz, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,08 (s a, 1H), 12,15 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1648.

Ejemplo 10

5 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-32)**

10-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 993 mg (2,66 mmol) de 2-bromo-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 24-(g) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 966 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento. (Rendimiento: 74%)

Espectro de masas (CI, m/z): 492 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,76-0,90 (m, 6H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,62 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,50 (s a, 1H), 10,67 (s, 1H).

10-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 A una solución de 3 ml de tetrahidrofurano que contenía 221 mg (0,450 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 10-(a) se le añadieron 58 mg (1,53 mmol) de borohidruro sódico en refrigeración con hielo, y la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 155 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 70%)

30 Espectro de masas (EI, m/z): 493 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,77-0,91 (m, 6H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,45 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1645.

35 10-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 80 mg (0,16 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 10-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85%)

Punto de fusión: 190-191 °C.

Espectro de masas (EI, m/z): 363 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,70-0,91 (m, 4H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,46 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}) 1626.

Ejemplo 11**2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-50)**

5 11-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 219 mg (0,422 mmol) de 2-bromo-3-metoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 25-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 10 224 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento (Rendimiento: 83%).

Espectro de masas (CI, m/z): 638 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-0,92 (m, 6H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,70-3,83 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).

15 Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1667.

11-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 239 mg (0,375 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 11-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 174 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 91%) 20

Espectro de masas (CI, m/z): 508 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,76-0,83 (m, 2H), 0,84-0,95 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,89 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,51 (s a, 1H). 25

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1633.

11-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 8 ml de metanol se le añadieron 1,3 ml (18,3 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 minutos, y después, se enfrió a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 140 mg (0,276 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 11-(b) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente 18,4 ml de una solución de metanol que contenía metóxido sódico 1 M y después agua, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol = 9:1 (V/V)). Después de la separación de los líquidos, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua al concentrado obtenido, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 56%) 30 35

Punto de fusión: 104-107 °C.

40 Espectro de masas (CI, m/z): 378($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 , δ ppm): 0,76-0,92 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,89 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 11,41 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1639.

45 **Ejemplo 12****2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1,5-dihidropirrolol [2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-60)**

12-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol-[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 245 mg (0,609 mmol) de 2-bromo-3-etoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 26, en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 185 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento. (Rendimiento: 58%) Espectro de masas (Cl, m/z): 522 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,11 (s, 9H), 0,70-0,85 (m, 6H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,14 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,41 (s a, 1H).

12-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 184 mg (0,353 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 12-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadió una pequeña cantidad de tetrahidrofurano para disolver el concentrado, después se le añadió hexano, y la mezcla se sometió a tratamiento con ondas ultrasónicas, mediante lo cual el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 38%)

Punto de fusión: 141-143 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 392 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,58, (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H), 12,46 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1643.

Ejemplo 13

3-Ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-102)

13-(a) 3-Ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 500 mg (0,895 mmol) de 2-bromo-3-ciclobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 27 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 502 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 83%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,78-0,92 (m, 6H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,41-1,58 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,88-2,04 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,11-4,23 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

13-(b)

3-Ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 479 mg (0,696 mmol) de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 13-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 369 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

(Rendimiento: 97%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 548 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,71-0,91 (m, 6H), 1,35-1,51 (m, 1H), 1,53-1,69 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,08-4,20 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 5,43 (s,

1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,57 (s a, 1H).

13-(c) 3-Ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 A 1 ml de N,N-dimetilformamida que contenía 193 mg (0,352 mmol) de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 13-(b) se le añadieron 38,2 mg (0,440 mmol) de bromuro de litio, 10 µl de etilendiamina y 3 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas mientras se retiraba el tetrahidrofurano. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido en bruto obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:acetato de etilo = 1:0 → 0:1 (V/V)), las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida, y se recrystalizaron en un disolvente mixto de etanol y agua para obtener 70 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 47%)

Punto de fusión: 95-100 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 418 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,72-0,90 (m, 4H), 1,34-1,52 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,77-1,94 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1646.

Ejemplo 14

20 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-207)**

14-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 2,00 g (3,88 mmol) de 2-bromo-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 28-(b) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 2,72 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento pálido sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 634 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,68-0,89 (m, 10H), 0,96-1,03 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

14-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 2,72 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 3,88 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 14-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 3,95 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 93%)

Espectro de masas (CI, m/z): 504 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,66-0,73 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,91-1,01 (m, 4H), 1,99-2,11 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H).

45 Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1630.

14-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

50 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(c), excepto porque se usaron 1,80 g (3,57 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 14-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

obteniendo de esta manera 1,21 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 91%)

Punto de fusión: 248-249 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 374 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,72-0,92 (m, 8H), 1,95-2,07 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,08 (s a, 1H), 12,17 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1642.

Ejemplo 15

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-208)

10 15-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 7,82 g (15,6 mmol) de 2-bromo-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 5,57 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo de forma sustancialmente cuantitativa.

15

Espectro de masas (Cl, m/z): 622 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,01 (s, 9H), 0,75-0,92 (m, 6H), 0,96-1,05 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,61 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1693.

15-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilhidroximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 A 50 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 10,3 g (116 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 15-(a) se le añadieron 47 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M sumergiéndola 5 veces, después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 11,6 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

30

Espectro de masas (Cl, m/z): 664 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,25-0,36 (m, 1H), 0,37-0,47 (m, 1H), 0,47-0,58 (m, 1H), 0,75-0,89 (m, 7H), 0,97-1,04 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 3H), 3,96 (dd, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1638.

40 15-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 A 200 ml de una solución de diclorometano que contenía 11,6 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 16,6 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilhidroximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 15-(b) se le añadieron 3,35 ml (21,0 mmol) de trietilsilano a -15 °C. Después, se añadieron gradualmente gota a gota 5 ml de ácido trifluoroacético a la mezcla, a la misma temperatura, y después de que se completara la adición gota a gota, la temperatura de la mezcla se elevó gradualmente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, después de separar los líquidos, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se

50

concentraron a presión reducida para obtener 6,14 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 57%)

Espectro de masas (CI, m/z): 648 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,05-0,11 (m, 2H), 0,27-0,35 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,05-1,16 (m, 1H), 2,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1665.

10 15-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 6,14 g (9,48 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 15-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 3,41 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 70%)

Espectro de masas (CI, m/z): 518 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,18-0,25 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 4H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 1H), 2,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

15-(e) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 3,40 g (3,13 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 15-(d) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 2,50 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 93%) Punto de fusión: 204-206 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 387 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,16-0,35 (m, 4H), 0,73-0,90 (m, 4H), 1,05-1,16 (m, 1H), 2,95 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 16

35 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etinil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-231)**

16-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-tri-etilsililetinil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 42 mg (0,095 mmol) de 2-cloro-3-trietilsililetinil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 30-(c) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 64%)

Espectro de masas (CI, m/z): 602 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,61 (c, J = 7,8 Hz, 6H), 0,79-0,91 (m, 6H), 0,97 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,58 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1663.

16-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etinil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 32 mg (0,053 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-trietilsililetinil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 16-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron metanol y agua, la mezcla se sometió a tratamiento con ondas ultrasónicas y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua y después con éter dietílico, se secó a presión reducida para obtener 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

(Rendimiento: 51%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 358 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,72-0,81 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 7,11 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 12,31 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H).

Ejemplo 17

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-245)

17-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 144 mg (0,383 mmol) de 2-cloro-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 91 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 44%) Espectro de masas (CI, m/z): 540 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,53-0,57 (m, 4H), 0,87-0,94 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,55 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H).

17-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 86 mg (0,16 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 17-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; acetato de etilo) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido. (Rendimiento: 21%)

Punto de fusión: 138-143 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 410 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,45-0,53 (m, 4H), 3,44-3,52 (m, 1H), 7,05 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H), 12,53 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1641.

Ejemplo 18

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-334)

18-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 185

mg (0,276 mmol) de 2-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 32-(c), en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 173 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 83%)

- 5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,01 (s, 9H), 0,69-0,94 (m, 8H), 0,96-1,06 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42 (d, J = 0,5 Hz, 1H).

Espectro de IR (puro, cm⁻¹): 1662.

- 10 18-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 190 mg (0,241 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 18-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 101 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 79%)

Espectro de masas (CI, m/z): 530 (M⁺+1).

- 20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,66-0,75 (m, 4H), 0,94-1,01 (m, 2H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 9,08 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1639.

18-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 100 mg (0,189 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 18-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido de forma sustancialmente cuantitativa.

- 30 Punto de fusión: 294-297 °C

Espectro de masas (CI, m/z): 400 (M⁺+1)

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,60-0,70 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 1H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H), 12,39 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H).

- 35 Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1642.

Ejemplo 19

3-Bencil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-378)

- 40 19-(a) 3-Bencil-1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 278 mg (0,501 mmol) de 3-bencil-1-benciloximetil-2-bromo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 33-(h) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 278 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 83%)

- 45

Espectro de masas (CI, m/z): 674 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,47-0,55 (m, 2H), 0,62-0,69 (m, 2H), 0,96-1,03 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,05-7,34 (m, 12H), 8,13 (s, 1H).

19-(b) 3-Hencil-1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 A 278 mg (0,413 mmol) de 3-bencil-1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 19-(a) se le añadieron 3,3 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía cloruro de hidrógeno 4 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al sólido obtenido se le añadieron 8,6 ml de metanol y 4,3 ml de amoníaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 198 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88%)

10 Espectro de masas (CI, m/z): 544 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,49-0,57 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,58 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,06-7,34 (m, 12H), 8,10 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H).

19-(c) 3-Bencil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 A 20 ml de una solución de etanol que contenía 198 mg (0,364 mmol) de 3-bencil-1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 19-(b), después, se le añadieron 28 mg de paladio al 5%-carbono activo y 0,36 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a 50 °C durante 3,8 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron 8,6 ml de metanol y 4,3 ml de amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua y después con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para obtener 128 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 84%)

Punto de fusión: 215-217 °C.

25 Espectro de masas (CI, m/z): 424 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,43-0,61 (m, 4H), 3,60 ~ 3,67 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,05 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,09-7,30 (m, 7H), 7,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H), 12,34 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1637.

Ejemplo 20

30 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-476)**

20-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 79 mg (0,18 mmol) de 2-bromo-3-hidroxifenilmetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 34 en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 51 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido.

(Rendimiento: 50%)

40 Espectro de masas (EI, m/z): 569 (M^+).

20-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 51 mg (0,090 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 20-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol = 9:1 (V/V)). Después de separar los líquidos, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 17 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 42%)

50

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (EI, m/z): 439 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,26-0,73 (m, 4H), 3,61-3,69 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 73,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,17-7,34 (m, 7H), 8,31 (s, 1H), 12,75 (s a, 1H).

Ejemplo 21

5 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-460)**

21-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 602 mg (1,04 mmol) de 2-bromo-3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 35-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 509 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. (Rendimiento: 73%)

Espectro de masas (CI, m/z): 698 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,01 (s, 9H), 0,75-0,86 (m, 6H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,69-3,81 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 75,1$ Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

21-(b) 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 509 mg (0,729 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 21-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 365 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 88%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 568 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,76-0,84 (m, 4H), 0,97-1,04 (m, 2H), 3,06 (dd, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 2H), 3,27 (dd, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 2H), 3,67-3,80 (m, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,54 (t, $J = 74,8$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 6H), 7,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H).

30 21-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

35 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 364 mg (0,641 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 21-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-3-propil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, el sólido se recogió por filtración de la suspensión de reacción y se lavó con 1,4-dioxano. Al sólido obtenido se le añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió agua a la solución y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 224 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 80%)

Punto de fusión: 199-201 °C.

40 Espectro de masas (CI, m/z): 438 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,70-0,79 (m, 4H), 2,99 (dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz, 2H), 3,18 (dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 7H), 7,08 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1641.

45 Ejemplo 22

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-379)

22-(a) 1-Benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

5 A 46 ml de una solución de etilenglicol que contenía 5,01 g (8,44 mmol) de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 36-(f) se le añadieron 2,13 ml (42,5 mmol) de monohidrato de hidrazina a 60 °C, y después la mezcla se agitó a 130 °C durante 8,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,28 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (EI, m/z): 561 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,48-0,56 (m, 2H), 0,64-0,70 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,55 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,85-7,34 (m, 12H), 8,12 (s, 1H), 9,80 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1651.

15 22-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 A 330 ml de una solución de etanol que contenía 4,28 g (7,62 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 22-(a) se le añadieron 1,50 g de paladio al 5%-carbono activo y 3,8 ml de ácido clorhídrico 2 N, y después la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a 50 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron metanol y amoniaco acuoso al 28% al sólido obtenido, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 2,99 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 (Rendimiento: 89%)

Punto de fusión: 202-204 °C.

Espectro de masas (EI, m/z): 441 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,42-0,63 (m, 4H), 3,54-3,63 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,87-7,40 (m, 7H), 7,04 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).

30 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1628.

Ejemplo 23

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-380)

35 23-(a) 1-Henciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 300 mg (0,678 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 37-(c) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililettoximetil)-1,5-dihidropirrol-[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 298 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 78%)

Espectro de masas (EI, m/z): 561 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,51-0,60 (m, 2H), 0,65-0,72 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,58 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 6,74-7,35 (m, 12H), 8,13 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H).

23-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 298 mg (0,531 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 23-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 56%)

Punto de fusión: 208-210 °C.

Espectro de masas (FAB, m/z): 442 ($M^+ + 1$)

5 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,49-0,57 (m, 2H), 0,58-0,65 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,91-7,01 (m, 3H), 7,06 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H), 12,40 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1626.

Ejemplo 24

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-381)

10 24-(a) 1-Henciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 300 mg (0,678 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 38-(c) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 185 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 49%)

Espectro de masas (EI, m/z): 561 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,54-0,62 (m, 2H), 0,66-0,73 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 6,81-7,35 (m, 12H), 8,12 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H).

20 24-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 184 mg (0,531 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 24-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 24%)

Punto de fusión: 193-195 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 442 ($M^+ + 1$)

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,49-0,66 (m, 4H), 3,67-3,76 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 7,01-7,19 (m, 5H), 7,06 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,21 (s a, 1H), 12,37 (s a, 1H).

30 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1638.

Ejemplo 25

3-(2-Cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-389)

35 25-(a) 1-Henciloximetil-3-(2-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 900 mg (1,50 mmol) de 1-benciloximetil-4-(2-cianobencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 39-(c) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 549 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento. (Rendimiento: 64%)

Espectro de masas (CI, m/z): 569 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,43-0,59 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,97 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,52 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,42 (s a, 1H).

45 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1655.

25-(b) 3-(2-Cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 548 mg (0,964 mmol) de 1-benciloximetil-3-(2-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 25-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 374 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 87%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 449 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,43-0,64 (m, 4H), 3,59-3,67 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,04 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1624.

Ejemplo 26

3-(3-Cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-390)

26-(a) 1-Benciloximetil-3-(3-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 258 mg (0,430 mmol) de 1-benciloximetil-4-(3-cianobencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 40-(c) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 111 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento: 45%)

Espectro de masas (CI, m/z): 569 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^2H (CDCl_3 , δ ppm): 0,55-0,76 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,16-7,45 (m, 11H), 8,12 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H).

26-(b) 3-(3-Cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 110 mg (0,193 mmol) de 1-benciloximetil-3-(3-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 26-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 0:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 20%)

Punto de fusión: 130-135 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 449 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,49-0,68 (m, 4H), 3,73-3,80 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,06 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1642.

Ejemplo 27

3-(3-Carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-393)

27-(a) 1-Benciloximetil-3-(3-carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 1,21 g (1,95 mmol) de 1-benciloximetil-4-(3-carboxibencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 41-(d) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en el momento de la

reacción, y ajustando el pH de la capa acuosa a 2 en el momento de la extracción con acetato de etilo en el postratamiento, obteniendo de esta manera 1,05 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 92%)

Espectro de masas (CI, m/z): 588 ($M^+ + 1$).

- 5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,68-0,76 (m, 2H), 0,76-0,84 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,65 (t, $J = 74,6$ Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,58 (s a, 1H).

27-(b) 3-(3-Carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 10 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 1,05 g (1,79 mmol) de 1-benciloximetil-3-(3-carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 27-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa alcalina con pH 10, se lavó con éter dietílico, y después de ajustar el pH de la capa acuosa a 2, el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 0,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 82%)

Punto de fusión: 155-163 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 468 ($M^+ + 1$).

- 20 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,41-0,50 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,05 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,69-7,76 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 12,23 (s a, 1H), 12,43 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1638.

Ejemplo 28

- 25 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-439)**

28-(a) 1-Benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 1,11 g (1,82 mmol) de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 42-(c) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 712 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

(Rendimiento: 68%)

- 35 Espectro de masas (EI, m/z): 574 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,49-0,57 (m, 2H), 0,65-0,72 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,41-7,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H).

28-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 40 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 227 mg (0,396 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 28-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:acetato de etilo = 1: 1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 22%)

- 50 Punto de fusión: 224-226 °C.

Espectro de masas (EI, m/z): 454 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,50-0,69 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).

5 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 29

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-445)

10 29-(a) 1-Benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 380 mg (0,626 mmol) de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 43-(c) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 267 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 74%)

Espectro de masas (CI, m/z): 575 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,56-0,77 (m, 4H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,14-7,33 (m, 7H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,80 (s a, 1H).

29-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

25 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(b), excepto porque se usaron 265 mg (1,79 mmol) de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 29-(a) en lugar de 1-benciloximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la solución se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; acetato de etilo), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 146 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 69%) Punto de fusión: 220-221 °C.

30 Espectro de masas (CI, m/z): 455 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,58-0,67 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H).

35 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1625.

Ejemplo 30

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-197)

40 30-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

45 A 133 mg (0,270 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 10-(a) y se añadieron 112 mg de Tamices moleculares (3A) y 5 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 2 M a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadieron 156 mg (0,740 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 17 horas más. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; acetato de etilo \rightarrow cloroformo:metanol = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 53%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 521 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,76-0,90 (m, 6H), 2,24 (s, 6H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,61 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H).

5 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1646.

30-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 70 mg (0,14 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-dimetilaminometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 30-(a) en lugar de 10 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción para precipitar un sólido, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. (Rendimiento: 68%)

Punto de fusión: 154-157 °C.

15 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,72-0,88 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 74,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 12,16 (s a, 1H), 12,36 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1639.

Ejemplo 31

20 **2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-850)**

31-(a) 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,50 g (1,5 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-25 [1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 0,46 g del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 80%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 478 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,88-0,97 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 4,63-4,76 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,66 (t, $J = 75,1$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,61 (s a, 1H)

31-(b) 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2-(b), excepto porque se usaron 0,46 g (0,96 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 31-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-35 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizar la mezcla y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo/metanol = 9/1 (V/V)). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28%, y la 40 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con cloroformo y se secó a presión reducida para obtener 199 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 60%)

Punto de fusión: 289-291 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 348 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,58-1,75 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 2,02-2,18 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 1H), 7,11 (t, $J = 74,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H), 12,45 (s a, 1H).

Ejemplo 32

3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar

N° 1-851)

32-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 31-(a), excepto porque se usaron 0,40 g (1,1 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 263 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 48%)

Espectro de masas (CI, m/z): 512 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,82-0,93 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 4,63-4,74 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,68 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,08 (s a, 1H).

32-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2-(b), excepto porque se usaron 0,26 g (0,51 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 32-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron éter diisopropílico y ciclohexano, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con ciclohexano. Al sólido obtenido se le añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con cloroformo y se secó a presión reducida para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

20

Punto de fusión: 273-275 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 382 ($M^+ + 1$).

25 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,59-1,90 (m, 2H), 2,06-2,22 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 2H), 4,77-4,88 (m, 1H), 7,16 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 12,35 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1635.

Ejemplo 33

30 **3-Bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-852)**

33-(a) 3-Bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 31-(a), excepto porque se usaron 51 mg (0,12 mmol) de 2,3-dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 44 en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 84%)

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,82-0,91 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 4,63-4,74 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,68 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,89 (s a, 1H).

33-(b) 3-Bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 32-(b), excepto porque se usaron 54 mg (0,097 mmol) de 3-bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 33-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (65%)

Punto de fusión: 234-238 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 426 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,58-1,94 (m, 2H), 2,06-2,23 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 2H), 4,75-4,90 (m, 1H),

7,17 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 12,33 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1652.

Ejemplo 34

2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-870)

34-(a) 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]-piridazin-4-ona

A 283 mg (0,593 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 31-(a) se le añadieron 1,6 ml de diclorometano y 5 ml de acetonitrilo, después, se añadieron 167 mg de hidrogenocarbonato sódico y 367 mg de sulfato de magnesio anhidro a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron a la misma 3 ml de una solución de diclorometano que contenía 267 mg de cloruro de yodo, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, un filtrado obtenido mediante la retirada del material insoluble en la suspensión de reacción por filtración y una solución lavada obtenida lavando el sólido filtrado con acetato de etilo se combinaron y la solución combinada se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del lavado, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 0:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 314 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 88%)

Espectro de masas (CI, m/z): 604 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,17-2,34 (m, 2H), 2,43-2,56 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 4,64-4,74 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,69 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1659.

34-(b) 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 299 mg (0,495 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 34-(a) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidro-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 95 mg (0,779 mmol) de ácido fenilborónico en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4- difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(a), obteniendo de esta manera 151 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido. (Rendimiento: 89%)

Espectro de masas (CI, m/z): 554 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,86-0,95 (m, 2H), 1,46-1,63 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 2H), 4,25-4,37 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 8,24 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1654.

34-(c) 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 145 mg (0,261 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d] piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 34-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió añadiendo acetato de etilo, seguido de la adición de éter diisopropílico y hexano, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener 93 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 84%)

Punto de fusión: 280-284 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 424 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,37-1,55 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 1H), 1,81-2,10 (m, 4H), 4,18-4,29 (m, 1H),

6,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 73,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H), 12,47 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1624.

Ejemplo 35

5 **2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-482)**

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 114 mg (0,30 mmol) de 5-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 45-(d) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol = 9:1 (V/V)). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:metanol = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 47%)

Punto de fusión: 294-295 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 348 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,34-0,40 (m, 2H), 0,58-0,64 (m, 2H), 1,23-1,34 (m, 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 12,21 (s, 1H), 12,46 (s a, 1H).

Ejemplo 36

25 **3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-483)**

36-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,40 g (1,1 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 0,55 g (2,1 mmol) de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenilborónico obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 3-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 254 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 46%) Espectro de masas (CI, m/z): 512 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,63-0,71 (m, 2H), 0,82-0,91 (m, 2H), 1,24-1,39 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,73 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,11 (s a, 1H).

36-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2-(b), excepto porque se usaron 254 mg (0,496 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 36-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadieron éter diisopropílico y ciclohexano a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido en bruto obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:metanol = 9:1 (V/V)), las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron, se añadieron metanol y amoníaco acuoso al 28% al sólido obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida, el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58%)

Punto de fusión: 258-260 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 382 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,34-0,41 (m, 2H), 0,56-0,65 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 1H), 3,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (s,

1H), 12,35 (s a, 1H).

Ejemplo 37

Aducto de 2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl (Compuesto ejemplar N° 1-486)

5 37-(a) 2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 36-(a), excepto porque se usaron 105 mg (0,19 mmol) de 3-etil-2-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 46 en lugar de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 91 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 75%)

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,32-0,39 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 2H), 0,81-0,88 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 1H), 2,77 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,34 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 76,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Espectro de IR (puro, cm⁻¹): 1643.

37-(b) 2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 615 mg (0,967 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 37-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 440 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 506 (M⁺+1).

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,34-0,41 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,96 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,69 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1630.

30 37-(c) Aducto de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 476 mg (0,941 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 37-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 352 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 91%)

Punto de fusión: 224-227 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 376 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,33-0,40 (m, 2H), 0,56-0,64 (m, 2H), 1,19-1,37 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,88 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H), 12,14 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1502.

Ejemplo 38

45 **2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-545)**

38-(a) 2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 500

mg (1,47 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 448 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 76%)

5 Espectro de masas (Cl, m/z): 478 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 0,86-0,95 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,71 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 10,18 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1660.

10 38-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 34-(a), excepto porque se usaron 403 mg (0,845 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 38-(a) en lugar de 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 464 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 91%)

15 Espectro de masas (Cl, m/z): 604 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,63-0,71 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,74 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,99 (s a, 1H).

20 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1658.

38-(c) 5-Bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 A 452 mg (0,749 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 38-(b) y 126 mg de carbonato potásico se les añadieron 4 ml de deshidrato de N,N-dimetilformamida, después se añadieron 0,1 ml de bromuro de bencilo a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadieron adicionalmente 36 mg de hidruro sódico (material disperso al 55% en aceite mineral) y 0,1 ml de bromuro de bencilo a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 389 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 75%)

35 Espectro de masas (Cl, m/z): 694 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,62-0,70 (m, 2H), 0,79-0,86 (m, 2H), 1,24-1,39 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,73 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21-7,38 (m, 4H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,19 (s, 1H).

40 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1662.

38-(d) 5-Bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 383 mg (0,552 mmol) de 5-bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 38-(c) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, usando 84 mg (0,69 mmol) de ácido fenilborónico en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y usando 55 μl de una solución de tetrahidrofurano que contenía un complejo de paladio 100 mM preparado anteriormente a partir de 231 mg (1,03 mmol) de acetato de paladio y 846 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en lugar de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, obteniendo de esta manera 330 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color parduzco pálido. (Rendimiento: 93%)

50 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,19-0,25 (m, 2H), 0,50-0,58 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 0,93-1,05

(m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,58 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,65 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,14-7,50 (m, 10H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

38-(e) 5-Bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 328 mg (0,501 mmol) de 5-bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 38-(d) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 207 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (81%)

10 Espectro de masas (CI, m/z): 514 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,10-0,18 (m, 2H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,85-1,04 (m, 1H), 3,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,59 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09-7,41 (m, 10H), 7,99 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1622.

15 38-(f) 2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 A 15 ml de una solución de ácido acético que contenía 205 mg (0,399 mmol) de 5-bencil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 38-(e) se le añadieron 103 mg de paladio al 10%-carbono activo, y en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno, la mezcla se agitó a 95 °C durante 31,5 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró de la suspensión de reacción por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 0:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El sólido en bruto obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna; Kromacil™ 100-5-C18 (20 x 250 mm (fabricada por EKA CHEMICALS), Eluyente; acetónitrilo:agua:ácido trifluoroacético = 1500:1000:2,5 (V/V/V), Caudal; 10 ml/min) para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 18%)

Punto de fusión: 249-251 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 424 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,18-0,27 (m, 2H), 0,46-0,56 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 1H), 3,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,09 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H), 12,48 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1618.

Ejemplo 39

2-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-666)

39-(a) 2-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 125 mg (0,382 mmol) de 2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(d) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 108 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido de forma sustancialmente cuantitativa.

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,88-0,94 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,52-3,58 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,64 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 10,11 (s a, 1H).

39-(b) 2-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 A 2 ml de una solución de diclorometano que contenía 99 mg (0,21 mmol) de 2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 39-(a) se le añadieron 0,1 ml de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico en refrigeración con hielo y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron metanol y amoniaco acuoso al 28% al sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con cloroformo y se secó a presión reducida para obtener 29 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 42%)

Punto de fusión: 269-273 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 336 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,33 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 4,77-4,85 (m, 1H), 7,07 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, H=1), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 12,23 (s a, 1H), 12,45 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1645.

Ejemplo 40

3-Cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-667)

40-(a) 3-Cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 39-(a), excepto porque se usaron 405 mg (1,09 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 249 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 46%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 500 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,83-0,91 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,42-3,51 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,66 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H).

40-(b) 3-Cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 247 mg (0,495 mmol) de 3-cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 40-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió carbono activo a la suspensión de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, el sólido obtenido se disolvió añadiendo una pequeña cantidad de tetrahydrofurano, seguido de la adición de agua, y el sólido precipitado por tratamiento con ondas ultrasónicas se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 175 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 96%)

Punto de fusión: 248-262 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 370 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,63-4,77 (m, 1H), 7,11 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1635.

Ejemplo 41

3-Bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-668)

41-(a) 3-Bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 39-(a), excepto porque se usaron 30 mg (0,070 mmol) de 2,3-dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 44 en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 64%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,82-0,90 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,41-3,49 (m, 2H), 4,52-4,64 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,67 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H).

41-(b) 3-Bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 32-(b), excepto porque se usaron 22 mg (0,040 mmol) de 3-bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 41-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 40%)

Punto de fusión: 250-256 °C (descompuesto).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 4,64-4,78 (m, 1H), 7,13 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,35 (s a, 1H), 12,79 (s a, 1H).

Ejemplo 42

10 3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-917)

42-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 400 mg (1,07 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 468 mg (1,61 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(e) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 322 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 65%)

20 Espectro de masas (CI, m/z): 462 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,77-0,93 (m, 6H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1663.

25 42-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 313 mg (0,677 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 42-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido en bruto obtenido se disolvió añadiendo pequeñas cantidades de tetrahidrofurano y metanol, seguido de la adición de agua, el sólido precipitado por tratamiento con ondas ultrasónicas se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 136 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 61%)

Punto de fusión: 293-294 °C.

35 Espectro de masas (CI, m/z): 332 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,66-0,77 (m, 2H), 0,77-0,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,23 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1628.

Ejemplo 43

40 3-Bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-918)

43-(a) 3-Bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 42-(a), excepto porque se usaron 227 mg (0,536 mmol) de 2,3-dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 44 en lugar de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 241 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 90%) Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,77-0,95 (m, 6H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H).

43-(b) 3-Bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 1 ml de una solución de diclorometano que contenía 186 mg (0,367 mmol) de 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 43-(a) se le añadieron 6 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía cloruro de hidrógeno 4 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó con éter diisopropílico. Al sólido en bruto obtenido se le añadieron metanol y amoniaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener 85 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

10 Punto de fusión: 293-296 °C (descompuesto).

Espectro de masas (CI, m/z): 376 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,68-0,87 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,32 (s a, 1H), 12,78 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

15 **Ejemplo 44****3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-923)**

44-(a) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-bis-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 530 mg (0,999 mmol) de 2-bromo-3-butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 22-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 435 mg (1,50 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(e) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 537 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 88%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 614 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,76-0,92 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

44-(b) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 536 mg (0,873 mmol) de 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 44-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 329 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78%)

35 Espectro de masas (CI, m/z): 484 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,78-0,94 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,68-3,81 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1628.

40 44-(c) 3-Butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 328 mg (0,678 mmol) de 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 44-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 222 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 93%)

Punto de fusión: 198-200 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 354 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,69-0,82 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,56-1,69 (m,

2H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 12,01 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1641.

Ejemplo 45

5 **3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1224)**

45-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,40 g (1,1 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 0,49 g (1,6 mmol) de 2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(f) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 339 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 67%)

15 Espectro de masas (CI, m/z): 476 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,81-0,90 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,61-4,72 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,16 (s a, 1H).

45-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 32-(b), excepto porque se usaron 335 mg (0,70 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 45-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 204 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 84%)

25 Punto de fusión: 285-287 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 346 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,57-1,74 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 1H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,66-4,78 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,31 (s a, 1H).

30 **Ejemplo 46**

2-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1256)

35 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 22-(a), excepto porque se usaron 107 mg (0,30 mmol) de 5-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 47-(e) en lugar de 1-benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó sucesivamente con etanol, agua y después con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para obtener 44 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 45%)

Punto de fusión: 290 °C (descompuesto).

Espectro de masas (CI, m/z): 326 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,52-1,66 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 4H), 1,86-2,01 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,90-4,96 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H), 12,37 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1644.

Ejemplo 47

45 **3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1101)**

47-(a) 3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,40 g

(1,1 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 0,57 g (1,9 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 2-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 0,34 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (CI, m/z): 476 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,62-0,70 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H).

47-(b) 3-Cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 32-(b), excepto porque se usaron 340 mg (0,71 mmol) de 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 47-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 134 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 55%)

Punto de fusión: 256-258 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 346 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,30-0,38 (m, 2H), 0,55-0,64 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H).

Ejemplo 48

3-Cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto Ejemplar N° 1-1191)

48-(a) 3-Cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 409 mg (1,10 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 714 mg (2,44 mmol) de 2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(g) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 315 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

Espectro de masas (CI, m/z): 464 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,81-0,88 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,50-4,59 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H).

48-(b) 3-Cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 40-(b), excepto porque se usaron 305 mg (0,657 mmol) de 3-cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 48-(a) en lugar de 3-cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 164 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 75%)

Punto de fusión: 291-299 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 334 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,31 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,54-4,67 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H), 12,56 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1633.

Ejemplo 49

2-(7-Difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 5-67)

A 1 ml de una solución de etilenglicol que contenía 41 mg (0,1 mmol) de 5-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 48-(e) se le añadieron 24 μ l (0,5 mmol) de monohidrato de hidrazina y la mezcla se agitó a 130 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido en bruto obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:metanol = 20: 1 \rightarrow 10:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido.

(Rendimiento: 59%)

Punto de fusión: 290-295 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 374 (M^+ +1).

Espectro de RMN 1 H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,70-1,89 (m, 6H), 1,99-2,08 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,22 (s a, 1H), 12,35 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 50**2-(2,3-Dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 5-166)**

A 3 ml de una solución de etilenglicol que contenía 111 mg (0,3 mmol) de 2-formil-5-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 49-(e) se le añadieron 73 μ l (1,5 mmol) de monohidrato de hidrazina y la mezcla se agitó a 130 °C durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol = 5:1 (V/V)). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:metanol = 20:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 82 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 81%)

Punto de fusión: 265 °C (descompuesto).

Espectro de masas (CI, m/z): 338 (M^+ +1).

Espectro de RMN 1 H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,68-1,88 (m, 6H), 1,91-2,06 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 12,22 (s a, 2H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1645.

Ejemplo 51**3-Cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 5-167)**

51-(a) 3-Cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 201 mg (contenido puro: 84,6%, 0,450 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 220 mg (0,665 mmol) de 2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(h) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 253 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento pálido de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de RMN 1 H (CDCl $_3$, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,77-0,85 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 4H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,86 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,26 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,11 (s a, 1H).

51-(b) 3-Cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 32-(b), excepto porque se usaron 233 mg (conteniendo una cantidad correspondiente a 0,450 mmol) de 3-cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 51-(a) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 127 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 74%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 372 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,64-1,86 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,32 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1625.

Ejemplo 52

3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 2-2)

52-(a) 3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 189 mg (0,500 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 352 mg (1,00 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(i) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 183 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 70%)

Espectro de masas (CI, m/z): 524 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,07 (s, 9H), 0,75-0,82 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 5,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H).

52-(b) 3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 180 mg (0,34 mmol) de 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 52-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se disolvió añadiendo una pequeña cantidad de isopropanol, seguido de la adición de agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 98 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 73%)

Punto de fusión: 226-234 °C.

Espectro de masas (FAB, m/z): 394 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,45 (s, 6H), 5,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1649.

Ejemplo 53

Aducto de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl (Compuesto ejemplar N° 2-4)

53-(a) 2-(8-Difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 525 mg (1,49 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(i) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-

4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 574 mg del compuesto del título en forma de un aceite parduzco de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (CI, m/z): 634 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,08 (s, 9H), 0,01 (s, 9H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 5,17 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

53-(b) 2-(8-Difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 574 mg (conteniendo una cantidad correspondiente a 0,754 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 53-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 163 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 43%)

Espectro de masas (CI, m/z): 504 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,82-0,91 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,60-3,69 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,90 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

20 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1631.

53-(c) Aducto de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona HCl

25 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 163 mg (0,323 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 53-(b) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 112 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 84,6%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 374 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,45 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H), 12,14 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1505.

Ejemplo 54

35 **Aducto de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona HCl (Compuesto ejemplar N° 2-5)**

54-(a) 2-(8-Difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 794 mg (1,57 mmol) de 2-bromo-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 19-(d) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, usando 1,08 g (3,06 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(i) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y usando 57 mg de triciclohexilfosfina en lugar de butil-di-1-adamantilfosfina, obteniendo de esta manera 1,03 g del compuesto del título en forma de un aceite parduzco de forma sustancialmente cuantitativa. Espectro de masas (CI, m/z): 648 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,08 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,97-1,05 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,49 (s, 6H), 2,56 (dc, J = 13,7, 7,4 Hz, 1H), 2,76 (dc, J = 13,7, 7,4 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 2H), 5,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

50 54-(b) 2-(8-Difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo

[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 1,02 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 1,57 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 54-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 626 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amarillento. (Rendimiento: 77%)

Espectro de masas (CI, m/z): 518 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (s, 6H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1633.

54-(c) Aducto de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 613 mg (1,18 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 54-(b) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó con hexano y se secó a presión reducida para obtener 467 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 93%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 388 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 6H), 2,58 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,06 (s a, 1H), 12,15 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1498.

Ejemplo 55**Aducto de 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl (Compuesto ejemplar N° 2-38)**

55-(a) 3-Ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 1,03 g (2,0 mmol) de 2-bromo-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 28-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 1,40 g (3,97 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(i) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 1,35 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (CI, m/z): 660 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,07 (s, 9H), 0,01 (s, 9H), 0,60-0,84 (m, 6H), 0,97-1,04 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 5,12 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

55-(b) 3-Ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 1,35 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 2,00 mmol) de 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 55-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 907 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 530 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,62-0,69 (m, 2H), 0,71-0,80 (m, 2H), 0,93-1,02 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,84-1,95 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H).

5 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1647.

55-(c) Aducto de 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona HCl

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 900 mg (1,70 mmol) de 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-

10 1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 55-(b) en lugar de 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona.

Después de que se completara la reacción, el sólido obtenido por filtración de la suspensión de reacción se lavó con 1,4-dioxano y se secó a presión reducida para obtener 739 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sustancialmente cuantitativo.

15 Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 400 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,64-0,71 (m, 2H), 0,76-0,83 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,68-1,80 (m, 1H), 5,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,11 (s a, 2H).

20 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1499.

Ejemplo 56

3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 4-35)

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,34 g (0,90 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y se usaron 0,49 g (1,3 mmol) de 2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el siguiente Ejemplo de Referencia 1-(j) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 249 mg de una espuma de color amarillento.

Después, la reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron la espuma de color amarillento pálido mencionada anteriormente en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido en bruto obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna; Kromacil™ 100-5-C18 (20 x 250 mm (fabricada por EKA CHEMICALS), Eluyente; acetonitrilo: agua:ácido trifluoroacético = 600:400:1 (V/V/V), Caudal; 10 ml/min) para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 24%)

Punto de fusión: 289-291 °C.

40 Espectro de masas (CI, m/z): 406 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,68-1,92 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 2H), 6,18 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,36 (s a, 1H), 12,68 (s a, 1H).

Ejemplo 57

45 **3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 4-68)**

57-(a) 3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,34 g (0,90 mmol) de 2-bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el

siguiente Ejemplo de Referencia 16-(d) en lugar de
 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 0,51 g (1,34 mmol) de
 2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el
 siguiente Ejemplo de Referencia 1-(k) en lugar de
 5 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 290 mg del
 compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 59%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,07 (s, 9H), 0,74-0,82 (m, 2H), 1,56-1,83 (m, 4H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,12-2,34
 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 5,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J =
 10,0 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,88 (s a, 1H).

10 57-(b) 3-Cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 0,29 g (0,53 mmol) de
 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-
 dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 57-(a) en lugar de
 15 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-tri- metilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de
 que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración.
 El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto (acetoniitrilo:agua = 1:1 (v/v)) y se secó a presión reducida para
 obtener 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 30%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 420 (M⁺+1).

20 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,62-1,77 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 5,97 (d, J = 10,0 Hz,
 1H), 6,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H),
 12,36 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H).

Ejemplo 58

25 **2-(2-Ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto
 ejemplar N° 3-1)**

58-(a) 2-(2-Ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo
 [2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 0,30 g
 (0,82 mmol) de 2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el
 siguiente Ejemplo de Referencia 1-(1) en lugar de
 30 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-
 -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, obteniendo de esta manera 206 mg del compuesto del título en forma de un
 aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 60%)

Espectro de masas (CI, m/z): 502 (M⁺+1).

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,08 (s, 9H), 0,33-0,42 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,58-0,69 (m, 2H), 0,75-0,84
 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 1H), 3,24-3,34 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,83 (dd, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 6,22 (dd,
 J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H),
 8,26 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,43 (s a, 1H).

58-(b) 2-(2-Ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 31-(b), excepto porque se usaron 194 mg (0,387 mmol)
 de 2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)- 1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona
 obtenida en el Ejemplo 58-(a) en lugar de
 40 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de
 que se completara la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de
 hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo/metanol = 9/1 (V/V)). Después
 de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato
 de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadieron metanol y
 amoniaco acuoso al 28% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la solución se
 concentró a presión reducida y al residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente;
 cloroformo: metanol = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión
 50 reducida para obtener 81 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 56%)

Punto de fusión: 232-242 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 372 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,37-0,63 (m, 4H), 1,22-1,33 (m, 1H), 4,44 (ddd, J = 8,1, 3,7, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 10,0, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 12,31 (s a, 1H), 12,40 (s a, 1H).

Ejemplo 59

5 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-112)**

59-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1-(a), excepto porque se usaron 610 mg (1,42 mmol) de 2-bromo-3-ciclopropilmetoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 50 en lugar de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 590 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta pálida. (Rendimiento: 76%)

Espectro de masas (CI, m/z): 548 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,12 (s, 9H), 0,03-0,10 (m, 2H), 0,33-0,41 (m, 2H), 0,67-0,86 (m, 6H), 0,86-0,98 (m, 1H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,14 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,41 (s a, 1H).

59-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

20 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1-(b), excepto porque se usaron 581 mg (1,06 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 59-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al concentrado obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido en bruto obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; acetato de etilo), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 287 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 65%)

Punto de fusión: 170-172 °C.

30 Espectro de masas (CI, m/z): 418 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,10-0,16 (m, 2H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,73-0,82 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,96-1,07 (m, 1H), 3,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,11 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H), 12,48 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1645.

35 **Ejemplo 60**

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-86)

60-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 171 mg (0,314 mmol) de 2-bromo-3-isopropoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 51 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 196 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 94%)

45 Espectro de masas (CI, m/z): 666 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,79-1,03 (m, 8H), 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,47-3,56 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Espectro de IR (puro, cm⁻¹) 1667.

60-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 191 mg (0,287 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 60-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 135 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88%)

Espectro de masas (CI, m/z): 536 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 4H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,84-3,99 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,11 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1627.

60-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 1,22 g (2,28 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 60-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]-piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 619 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 67%)

Punto de fusión: 196-197 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 406 ($M^+ + 1$).

25 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,75-0,80 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,23 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1657.

Ejemplo 61

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-90)

30 61-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 400 mg (0,726 mmol) de 2-bromo-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 52 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 436 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 90%)

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,76-0,85 (m, 4H), 0,85-0,93 (m, 2H), 0,95-1,03 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

61-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 406 mg (0,606 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 61-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 280 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 540 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,71-0,80 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H).

5 61-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 248 mg (0,460 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluoroetoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 61-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color gris.

(Rendimiento: 32%)

Punto de fusión: 139-140 °C.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,67-0,90 (m, 4H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,56-4,67 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 7,09 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1639.

Ejemplo 62

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1289)

20 62-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 1,22 g (2,18 mmol) de 2-bromo-3-isobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el siguiente Ejemplo de Referencia 53 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,35 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 91%)

Espectro de masas (CI, m/z): 680 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,79-0,85 (m, 4H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,96-1,01 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 1H), 3,35 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H).

62-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 1,35 g (1,99 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 62-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,84 g del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

(Rendimiento: 77%)

40 Espectro de masas (CI, m/z): 550 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,83-0,87 (m, 4H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,93-0,99 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 3,41 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,03 (s a, 1H).

62-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,83 g (1,51 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 62-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 402 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 64%)

Punto de fusión: 162-164 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 420 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,73-0,89 (m, 4H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,71-1,86 (m, 1H), 3,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,15 (s, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1645.

Ejemplo 63

3-(sec-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-1299)

63-(a) 3-(sec-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 0,81 g (1,44 mmol) de 2-bromo-3-(sec-butoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el siguiente Ejemplo de Referencia 54 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,88 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 680 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,78-0,91 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,34-1,49 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

63-(b) 3-(sec-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,88 g (1,30 mmol) de 3-(sec-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 63-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,64 g del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 550 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,92-1,01 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,38-1,54 (m, 1H), 1,54-1,71 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H).

63-(c) 3-(sec-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,64 g (1,16 mmol) de 3-(sec-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 63-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 303 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 61%)

Punto de fusión: 103-106 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 420 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,72-0,90 (m, 4H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,31-1,56 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1643.

Ejemplo 64

**3-(terc-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona
(Compuesto ejemplar N° 1-1309)**

64-(a) 3-(terc-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 0,83 g (1,48 mmol) de 2-bromo-3-(terc-butoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el siguiente Ejemplo de Referencia 55 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,90 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 89%)

10 Espectro de masas (CI, m/z): 680 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,78-0,92 (m, 6H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,59 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

15 64-(b) 3-(terc-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,90 g (1,33 mmol) de 3-(terc-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 64-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,51 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 70%)

Espectro de masas (CI, m/z): 550 ($M^+ + 1$).

- 25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,81-0,87 (m, 4H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,56 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H).

64-(c) 3-(terc-Butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,48 g (0,87 mmol) de 3-(terc-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 64-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 183 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 50%)

Punto de fusión: >300 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 420 ($M^+ + 1$).

- 35 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,10 (t, $J = 74,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1656.

Ejemplo 65

40 **2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona
(Compuesto ejemplar N° 1-1319)**

65-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 0,65 g (1,13 mmol) de 2-bromo-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 56 en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,70 g del compuesto del título en forma de un aceite de color ligeramente amarillento. (Rendimiento: 89%)

Espectro de masas (CI, m/z): 694 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,81-1,00 (m, 8H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,47-1,54 (m, 4H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H).

- 5 65-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,70 g (1,01 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 65-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,27 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 47%)

Espectro de masas (CI, m/z): 564 (M⁺+1).

- 15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,06 (s, 9H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,75-0,87 (m, 6H), 1,40-1,49 (m, 4H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,09 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,56 (s a, 1H).

65-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,26 g (0,46 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 65-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 35%)

Punto de fusión: 133-162 °C.

- 25 Espectro de masas (CI, m/z): 434 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,72-0,81 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,82-0,90 (m, 2H), 1,38-1,53 (m, 4H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,22 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1643.

30 Ejemplo 66

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-51)

66-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 1,12 g (2,10 mmol) de 2-bromo-3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 57-(g) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,35 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco pálido. (Rendimiento: 99%)

- 40 Espectro de masas (CI, m/z): 652 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,75-0,90 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,69-3,85 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

- 45 66-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 1,34 g (2,06 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 66-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona,

obteniendo de esta manera 0,90 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 522 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,80-0,87 (m, 4H), 0,93-1,01 (m, 2H), 3,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,55 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,98 (s a, 1H).

66-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,90 g (1,73 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-metoxietil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 66-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 412 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 61%)

Punto de fusión: 215-217 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 392 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,73-0,80 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,70 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1642.

Ejemplo 67

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-61)

67-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(a), excepto porque se usaron 850 mg (1,55 mmol) de 2-bromo-3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el siguiente Ejemplo de Referencia 58-(b) en lugar de 2-bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,91 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco pálido. (Rendimiento: 88%)

Espectro de masas (CI, m/z): 666 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,77-0,88 (m, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,42 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,59 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

67-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,90 g (1,35 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 67-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,65 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 536 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,80-0,87 (m, 4H), 0,94-1,01 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

67-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,65 g (1,20 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-

dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 67-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 279 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 57%)

Punto de fusión: 201-203 °C.

5 Espectro de masas (CI, m/z): 406 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,39 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1643.

10 Ejemplo 68

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-10)

68-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-pentenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

15 A 10 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,20 g (3,00 mmol) de bromuro de butiltrifenilfosfonio se le añadieron 0,38 g (3,40 mmol) de terc-butóxido potásico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadieron 0,62 g (1,00 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 15-(a), y la mezcla se agitó durante 4 horas más.

20 Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,35 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 53%).

Espectro de masas (CI, m/z): 662 ($M^+ + 1$).

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,78-0,89 (m, 9H), 0,95-1,05 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 16,2, 3,3 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 16,2, 5,1 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

30 68-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona

A 26 ml de una solución de etanol que contenía 1,08 g (1,60 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-pentenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 68-(a) se le añadieron 43,8 mg de óxido de platino y la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró por filtración de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Rendimiento: 62%).

40 Espectro de masas (CI, m/z): 664 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,76-0,89 (m, 9H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,16-1,31 (m, 4H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,69-3,81 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

45 68-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,65 g (0,98 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 68-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

Espectro de masas (CI, m/z): 534 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,77-0,87 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,19-1,37 (m, 4H), 1,62-1,79 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,55 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H).

68-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 0,32 g (0,60 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 68-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 99 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 41%)

10 Punto de fusión: 191-193 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 404 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,73-0,88 (m, 7H), 1,19-1,35 (m, 4H), 1,57-1,73 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H).

15 Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1641.

Ejemplo 69

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-12)

20 69-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hexenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 68-(a), excepto porque se usaron 2,00 g (3,22 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a), y usando 4,00 g (9,68 mmol) de bromuro de pentiltrifenilfosfonio en lugar de bromuro de butiltrifenilfosfonio, obteniendo de esta manera 1,07 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 49%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 676 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,76-0,88 (m, 9H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,20-1,39 (m, 6H), 2,02-2,15 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 15,8, 2,7 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 15,8, 5,1 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

69-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 68-(b), excepto porque se usaron 1,05 g (1,55 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hexenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 69-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-pentenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,62 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 59%)

Espectro de masas (CI, m/z): 678 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,77-0,90 (m, 9H), 0,96-1,03 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 6H), 1,56-1,69 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

69-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,61 g (0,90 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 69-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,43 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 87%)

Espectro de masas (CI, m/z): 548 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,78-0,87 (m, 7H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 6H), 1,27-1,39 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,01 (s a, 1H).

69-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 0,41 g (0,75 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 69-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 210 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 67%)

10 Punto de fusión: 186-188 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 418 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,72-0,88 (m, 7H), 1,15-1,36 (m, 6H), 1,56-1,71 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 7,09 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H).

15 Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1640.

Ejemplo 70

2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-216)

20 70-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropilvinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 68-(a), excepto porque se usaron 0,62 g (1,00 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a), y usando 1,19 g (3,00 mmol) de bromuro de ciclopropilmetiltrifenilfosfonio en lugar de bromuro de butiltrifenilfosfonio, obteniendo de esta manera 0,47 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 71%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 660 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,38-0,45 (m, 2H), 0,67-0,75 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,68-3,82 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,29 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

70-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 68-(b), excepto porque se usaron 0,47 g (0,71 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropilvinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 70-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-pentenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,44 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 94%)

Espectro de masas (CI, m/z): 662 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,25-0,33 (m, 2H), 0,55-0,69 (m, 1H), 0,77-0,89 (m, 7H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 3H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

45 70-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,44 g (0,66 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 70-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,29 g del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento: 83%)

Espectro de masas (CI, m/z): 532 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,00-0,06 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H), 0,63-0,76 (m, 1H), 0,80-0,91 (m, 4H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H).

70-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 0,29 g (0,54 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 70-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 209 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 96%)

Punto de fusión: 194-197 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 402 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): -0,05-0,07 (m, 2H), 0,29-0,39 (m, 2H), 0,62-0,91 (m, 5H), 1,49-1,64 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1643.

Ejemplo 71

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-232)

71-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

A 25 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,01 g (1,62 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a) se le añadieron gota a gota 3,6 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro etinilmagnesio 0,5 M a 60 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, y después, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,11 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 96%)

Espectro de masas (CI, m/z): 647 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,75-0,94 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 2H), 2,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H), 5,26 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

71-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,73 g (1,13 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 71-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,48 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

(Rendimiento: 81%)

Espectro de masas (CI, m/z): 518 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,78-0,94 (m, 4H), 0,94-1,02 (m, 2H), 2,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,13 (s a, 1H).

71-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 15-(c), excepto porque se usaron 0,41 g (0,79 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 71-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilhidroximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,14 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 35%)

Espectro de masas (CI, m/z): 502 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,81-0,92 (m, 4H), 0,92-1,00 (m, 2H), 2,05 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,95 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,57 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

71-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 151 mg (0,30 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 71-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 56 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color parduzco claro.

(Rendimiento: 50%)

20 Punto de fusión: 245-246 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 372 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,74-0,83 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 2H), 2,92 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,93-4,02 (m, 1H), 7,11 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

25 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1634.

Ejemplo 72

3-(2-Butinil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-233)

30 72-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-butinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 71-(a), excepto porque se usaron 1,01 g (1,62 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a), y usando 3,6 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de propinilmagnesio 0,5 M en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de etinilmagnesio, obteniendo de esta manera 1,07 g del compuesto del título en forma de una espuma de color parduzco pálido de forma sustancialmente cuantitativa. Espectro de masas (CI, m/z): 662 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,76-0,95 (m, 6H), 0,96-1,05 (m, 2H), 1,80 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 3H), 5,24 (dc, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

72-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-butinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 15-(c), excepto porque se usaron 1,57 g (2,37 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-butinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 71-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilhidroximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,04 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 68%)

50 Espectro de masas (CI, m/z): 646 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,77-0,92 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 2H), 1,68 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,80-3,88 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

5 72-(c) 3-(2-Butinil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-233)

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 1,02 g (1,58 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-butinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 72-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 205 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido.

(Rendimiento: 34%)

Punto de fusión: 231-236 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 386 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,74-0,92 (m, 4H), 1,69 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 3,86 (c, J = 2,4 Hz, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 7,11 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,22 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1642.

Ejemplo 73

2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-236)

20 73-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-4-metil-2-pentinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 71-(a), excepto porque se usaron 1,74 g (2,80 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a), y usando 6 ml de una solución de tolueno que contenía bromuro de 3-metil-1-butinilmagnesio al 27% en peso, preparada a partir de bromuro de etilmagnesio y 3-metil-1-butina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de etilmagnesio, obteniendo de esta manera 1,30 g del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (CI, m/z): 690 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,76-0,93 (m, 6H), 0,96-1,04 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,47-2,59 (m, 1H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,70-3,87 (m, 3H), 5,26 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,62 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

35 73-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 15-(c), excepto porque se usaron 1,72 g (2,49 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-4-metil-2-pentinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 73-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilhidroximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,43 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 85%)

Espectro de masas (CI, m/z): 674 (M⁺+1).

45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,81-0,90 (m, 6H), 0,95-1,04 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,31-2,43 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,84 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,60 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

73-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

50 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 1,43 g (2,12 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-

1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 73-(b) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,99 g del compuesto del título en forma de una espuma de color beige pálido. (Rendimiento: 86%)

5 Espectro de masas (Cl, m/z): 544 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,83-0,92 (m, 4H), 0,92-1,01 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,31-2,46 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,99 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,56 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,05 (s a, 1H).

73-(d) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6-(c), excepto porque se usaron 0,99 g (1,82 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 73-(c) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 544 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 72%)

15 Punto de fusión: 139-143 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 414 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,73-0,84 (m, 2H), 0,85-0,98 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,22 (s a, 1H).

20 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1641.

Ejemplo 74

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-220)

25 A 5 ml de una solución en disolvente mixto (acetato de etilo:tetrahidrofurano = 4:1 (V/V)) que contenía 63,2 mg (0,17 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 73-(c) se le añadieron 32,2 mg de catalizador de Lindlar al 5%, y la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró de la mezcla de reacción por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna; Sunfire Prep C18 OBD™ (19 mm x 250 mm (fabricada por Waters Co.), Eluyente; acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético = 600:400:1 (V/V/V), Caudal; 10 ml/min) para obtener 17,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 28%)

30

Punto de fusión: 176-179 °C.

Espectro de masas (Cl, m/z): 374 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,71-0,88 (m, 4H), 3,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 6,13 (ddt, J = 17,1, 10,3, 5,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1633.

Ejemplo 75

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona (Compuesto ejemplar N° 1-237)

40 75-(a) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 71-(a), excepto porque se usaron 1,02 g (1,64 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 15-(a), y usando 4 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de etinilmagnesio 1 M en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía bromuro de etinilmagnesio, obteniendo de esta manera 1,01 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (EI, m/z): 649 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,76-0,89 (m, 6H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 3H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,01 (dt, $J = 17,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (dt, $J = 10,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,24 (ddd, $J = 17,3, 10,3, 5,1$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 74,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

75-(b) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4-(b), excepto porque se usaron 0,31 g (0,48 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 75-(a) en lugar de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 81%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,74-0,89 (m, 4H), 0,92-1,01 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 3H), 5,06 (dt, $J = 17,2, 1,4$ Hz, 1H), 5,16 (dt, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 5,32 (ddt, $J = 11,5, 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,33 (ddd, $J = 17,2, 10,3, 5,1$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 74,6$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

75-(c) 2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 13-(c), excepto porque se usaron 0,18 g (0,35 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo 75-(b) en lugar de 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 68 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Rendimiento: 50%)

Punto de fusión: 202-203 °C.

Espectro de masas (CI, m/z): 390 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0,67-0,90 (m, 4H), 3,92-4,00 (m, 1H), 5,01 (dt, $J = 17,1, 1,5$ Hz, 1H), 5,07 (dt, $J = 10,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 6,23 (ddd, $J = 17,1, 10,3, 5,1$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 10,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 74,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1617.

El derivado de ácido catecolborónico sustituido usado en los Ejemplos se sintetizó como se indica a continuación.

Ejemplo de Referencia 1-(a)

2-(3-Ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Se desgasificaron 2 l de una solución de 1,4-dioxano deshidratada que contenía 128 g (457 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropoxi-1-difluorometoxibenceno soplando argón en la mezcla para hacer la atmósfera de argón. Después, a la solución se le añadieron 174 g (685 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 37,3 g (45,7 mmol) de complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio-diclorometano y 135 g (1,38 mol) de acetato potásico, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió 1 l de acetato de etilo y 1,2 l de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después, el material insoluble se retiró por filtración usando 70 g de Celite (nombre comercial), y el sólido resultante se lavó con 1,5 l de acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, y después, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadieron 1,2 l de ciclohexano y 22 g de carbono activado, la mezcla se agitó a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado obtenido y la solución de lavado obtenida lavando el material filtrado con ciclohexano se combinaron y la solución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 50:1 \rightarrow 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 150 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 327 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,80-0,85 (m, 4H), 1,35 (s, 12H), 3,84-3,91 (m, 1H), 6,53 (t, $J = 75,1$ Hz, 1H), 7,12

(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

A continuación, los siguientes ácidos catecolbóricos sustituidos se sintetizaron de la misma manera usando diversos catecoles sustituidos con bromo.

Ejemplo de Referencia 1-(b)

5 2-(3-Ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color amarillento pálido (Rendimiento: 73%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (s, 12H), 1,60-1,77 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 2H), 4,67-4,83 (m, 1H), 6,61 (t, J = 75,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H).

10 Ejemplo de Referencia 1-(c)

2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color amarillo pálido (Rendimiento: 73%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,31-0,38 (m, 2H), 0,60-0,67 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 3,91 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 75,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H).

15 Ejemplo de Referencia 1-(d)

2-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color pardo amarillento (Rendimiento: 71%).

Espectro de masas (CI, m/z): 329 (M⁺+1).

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,34 (s, 12H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,57-4,71 (m, 1H), 6,60 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 1-(e)

2-(3-Ciclopropoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: sólido de color blanco (Rendimiento: 62%).

Espectro de masas (CI, m/z): 291 (M⁺+1).

25 Espectro de RMN ²H (CDCl₃, δ ppm): 0,79-0,87 (m, 4H), 1,34 (s, 12H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(f)

2-(3-Ciclobutoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite incoloro (Rendimiento: 81%).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (s, 12H), 1,59-1,76 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,69-4,81 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(g)

2-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: sólido de color blanco (Rendimiento: 76%).

35 Espectro de masas (EI, m/z): 292 (M⁺).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (s, 12H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,53-4,67 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(h)

2-(2,3-Dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

40 Características: sólido de color blanco (Rendimiento: 69%).

Espectro de masas (EI, m/z): 330 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,32 (s, 12H), 1,69-1,82 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(i)

5 2-(8-Difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color amarillento (Rendimiento: 90%).

Espectro de masas (CI, m/z): 353 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (s, 12H), 1,45 (s, 6H), 5,69 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

10 Ejemplo de Referencia 1-(j)

2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color ligeramente amarillento (Rendimiento: 77%).

Espectro de masas (CI, m/z): 365 (M^+).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,33 (s, 12H), 1,60-1,77 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 6,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 75,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(k)

2-(8-Difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Características: aceite de color amarillo pálido (Rendimiento: 80%).

20 Espectro de masas (EI, m/z): 378 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (s, 12H), 1,52-1,79 (m, 4H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,09-2,23 (m, 2H), 5,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1-(1)

2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

25 Características: sólido de color amarillento pálido (Rendimiento: 56%).

Espectro de masas (EI, m/z): 364 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,31-0,39 (m, 1H), 0,45-0,53 (m, 1H), 0,53-0,64 (m, 2H), 1,20-1,37 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 4,24 (ddd, J = 8,1, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 76,4, 74,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

30 Ejemplo de Referencia 2-(a)

2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

35 A 60 ml de una solución de tetrahidrofurano deshidratada que contenía 3,64 g (14,2 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-1-metoxibenceno se le añadieron gota a gota 18,0 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía sec-butillitio 0,97 M a -70°C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Después, se añadieron 3,70 ml (19,2 mmol) de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano a la mezcla y la mezcla resultante se elevó a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, y después de ajustar el pH de la misma a 2 con ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro

40 sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida para obtener 4,78 g (pureza: 84,7%) del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 94%)

Espectro de masas (EI, m/z): 304 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,30-0,42 (m, 2H), 0,58-0,67 (m, 2H), 1,22-1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 12H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 2-(b)

2-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2-(a), excepto porque se usaron 2,66 g (9,81 mmol) de 4-bromo-2-ciclopentoxi-1-metoxibenceno en lugar de 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-1-metoxibenceno, obteniendo de esta manera 3,35 g (pureza: 85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 91%)

Espectro de masas (EI, m/z): 318 (M^+).

Espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (s, 12H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,82-4,88 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H).

10 Ejemplo de Referencia 3

Ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenilborónico

3-(a) 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-[1,3,6,2]dioxoazaborolano

A 90 ml de una solución de isopropanol que contenía 32,0 g (pureza: 53,5%, 50,3 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(c) se le añadieron 32,8 g de dietanolamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 150 ml de hexano a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con hexano y después con isopropanol, y se secó a presión reducida para obtener 14,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 328 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 0,29-0,36 (m, 2H), 0,57-0,65 (m, 2H), 1,19-1,35 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 2H), 3,17-3,36 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92-4,16 (m, 4H), 4,38-4,50 (m, 1H), 6,61 (t, J = 76,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

3-(b) Ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenilborónico

25 A 20 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 2,56 g (7,81 mmol) de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-[1,3,6,2]dioxoazaborolano obtenido en el Ejemplo de Referencia 3-(a) se le añadieron 40 ml de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y después de separar los líquidos, la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase acuosa se ajustó a pH 1,6 con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,63 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 81%)

30 Espectro de RMN 1H ($CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm): 0,34-0,40 (m, 2H), 0,60-0,68 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 1H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 7,05-7,46 (m, 3H).

35 Los derivados de bromobenceno sustituido usado en los Ejemplos de Referencia 1 y 2 son compuestos conocidos o pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes Ejemplos de Referencia. Como los compuestos conocidos, se usaron 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-1-difluorometoxibenceno (material de partida de Ejemplo de Referencia 1-(c): véase documento WO 2004/033430), 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-1-metoxibenceno (material de partida del Ejemplo de Referencia 2-(a): véase documento WO 95/27692), 4-bromo-2-isopropoxi-1-metoxibenceno (material de partida del Ejemplo de Referencia 1-(g): véase Organic Letters, 17, 2881 (2002)), 4-bromo-2-ciclopentoxi-1-metoxibenceno (material de partida del Ejemplo de Referencia 2-(b): véase Tetrahedron Letters, 41, 811 (2000)), y 4-bromo-2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentano (material de partida del Ejemplo de Referencia 1-(h): véase J. Med. Chem., 44, 2523 (2001)).

Ejemplo de Referencia 4

4-Bromo-2-ciclopropoxi-1-difluorometoxihenzeno

45 A 1,5 l de una solución de tolueno que contenía 116 g (508 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropoxifenol (véase J.Org.Chem., 2005, 70, 3021-3030) se le añadieron 81,9 g (254 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio, y 900 ml de solución acuosa al 15% de hidróxido sódico desgasificado previamente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se calentó a 80 °C soplando 86 g de clorodifluorometano a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió 1 l de agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, y después, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se aplicó a destilación a presión reducida (93 a 98 °C/60 a 110 Pa) para

obtener 127,6 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (EI, m/z): 278 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,81-0,87 (m, 4H), 3,74-3,81 (m, 1H), 6,46 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

5 Ejemplo de Referencia 5

4-Bromo-2-ciclopropoxi-1-difluorometoxibenceno

5-(a) 5-Bromo-2-metoximatoxibenzaldehído

10 A 600 ml de una solución de acetona que contenía 30,0 g (0,15 mol) de 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído se le añadieron 20,6 g (0,15 mol) de carbonato potásico, y después, se añadieron gota a gota 12,5 ml (0,17 mol) de clorometilmetil éter a la mezcla durante 30 minutos en refrigeración con hielo. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 600 ml de agua a la mezcla de reacción. El pH de la mezcla se ajustó a 7,6 con ácido clorhídrico conc., y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 28,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 77%)

Espectro de masas (EI, m/z): 244 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,52 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 10,42 (s, 1H).

20 5-(b) 5-Bromo-2-metoximatoxifenol

25 A 660 ml de una solución de diclorometano que contenía 27,9 g (0,11 mol) de 5-bromo-2-metoximatoxibenzaldehído obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(a) se le añadieron 42,9 g (0,132 mol) de ácido m-cloroperbenzoico (pureza: 53%), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de que se completara la reacción, el sólido precipitado se retiró de la suspensión de reacción por filtración, se añadieron 97 ml de una solución acuosa 2 M de tiosulfato sódico al filtrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la separación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se disolvió en éter dietílico. La solución se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de tiosulfato sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 20,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Rendimiento: 79%)

Espectro de masas (EI, m/z): 232 (M^+).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,46 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

5-(c) 4-Bromo-2-ciclobutoxi-1-metoximatoxibenceno

40 A 10 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 1,73 g (7,4 mmol) de 5-bromo-2-metoximatoxifenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(b) se le añadieron 1,0 g (7,2 mmol) de carbonato potásico y 1,0 g (7,4 mmol) de bromuro de ciclobutilo, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,4 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 66%)

Espectro de masas (EI, m/z): 286 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,76 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,56-4,67 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

5-(d) 4-Bromo-2-ciclobutoxifenol

50 A 7,26 g (25,3 mmol) de 4-bromo-2-ciclobutoxi-1-metoximatoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(c) se

le añadieron 30 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía cloruro de hidrógeno 4 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 3,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 500)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,62-1,79 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,11-2,26 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H).

10 5-(e) 4-Bromo-2-ciclobutoxi-1-difluorometoxibenceno

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4 excepto porque se usaron 3,07 g (12,6 mmol) de 4-bromo-2-ciclobutoxifenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(d) en lugar de 4-bromo-2-ciclopropoxifenol, al residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,11 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 78%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,61-1,79 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,40-2,54 (m, 2H), 4,56-4,70 (m, 1H), 6,53 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 6

4-Bromo-1-difluorometoxi-2-isopropoxibenceno

20 6-(a) 4-Bromo-2-isopropoxifenol

A 200 ml de una solución de diclorometano que contenía 27,2 g (0,179 mol) de 2-isopropoxifenol se le añadieron gota a gota 50 ml de una solución de diclorometano que contenía 28,4 g (0,177 mol) de bromo a -70°C o inferior. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se elevó gradualmente a -10°C . Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 38,8 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 94%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,49-4,62 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H).

6-(b) 4-Bromo-1-difluorometoxi-2-isopropoxibenceno

A 21,9 g (94,9 mmol) de 4-bromo-2-isopropoxifenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 6-(a) se le añadieron 2,01 g (9,56 mmol) de bromuro de tetraetilamonio, 150 ml de 1,4-dioxano, 11,2 g (275 mmol) de hidróxido sódico y 10 ml de agua, y la mezcla se agitó a 80°C . Después, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora mientras se le soplaban 40,4 g de clorodifluorometano. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, el pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 100:1 \rightarrow 25:1 (V/V)), y el aceite en bruto obtenido que contenía el compuesto deseado se aplicó a destilación a presión reducida (105 a $110^\circ\text{C}/7$ Pa) para obtener 8,27 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 31%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,46-4,60 (m, 1H), 6,51 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 7

4-Bromo-2-ciclopropoxi-1-metoxibenceno 7-(a) 4-Bromo-2-(2-cloroetoxi)-1-metoxibenceno

A 1,2 l de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 159 g (0,79 mol) de 5-bromo-2-metoxifenol (véase el documento WO 01019785) se le añadieron 340 g (2,37 mol) de 1-bromo-2-cloroetano y 120 g (0,868 mol) de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas. Después, se añadieron adicionalmente 220 g (1,53 mol) de 1-bromo-2-cloroetano y 80 g (0,58 mol) de carbonato potásico a la misma dos veces, dividiéndola en dos porciones durante la reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con

agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 217 g del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco oscuro de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (EI, m/z): 264 (M^+).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H).

7-(b) 4-Bromo-2-viniloxi-1-metoxibenceno

10 A 2 l de una solución de tolueno que contenía 217 g (conteniendo una cantidad correspondiente a 790 mmol) de 4-bromo-2-(2-cloroetoxi)-1-metoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 7-(a) se le añadieron 780 ml de una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico y 268 g (789 mmol) de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se aplicó a destilación a presión reducida (79 a 83 °C/100 Pa) para obtener 122 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 68%)

15 Espectro de masas (CI, m/z): 229 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,86 (s, 3H), 4,47 (dd, J = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H).

7-(c) 4-Bromo-2-ciclopropoxi-1-metoxibenceno

20 A 60 ml de una solución de tolueno deshidratada que contenía 30,0 g (131 mmol) de 4-bromo-2-vinil-1-metoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 7-(a) se le añadieron gota a gota 200 ml de una solución de tolueno que contenía dietil cinc 1,1 M a -40 °C, seguido de la adición gota a gota de 46,2 g (262 mmol) de cloriodometano y a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, la mezcla se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 28 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 33,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sustancialmente cuantitativo.

25 Espectro de masas (CI, m/z): 243 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,79-0,88 (m, 4H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 8

4-Bromo-2-ciclopropoxifenol

35 A 300 ml de una solución de diclorometano deshidratada que contenía 60,0 g (247 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropoxi-1-metoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 7-(c) se le añadieron 300 ml de una solución de diclorometano que contenía tribromuro de boro 1 M en una atmósfera de argón a -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se elevó gradualmente a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 58,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color azul-verdoso de forma sustancialmente cuantitativa.

40 Espectro de masas (CI, m/z): 229 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,80-0,86 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 9

45 4-Bromo-2-ciclobutoxi-1-metoxibenceno

50 A 60 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 6,22 g (25,6 mmol) de 4-bromo-2-ciclobutoxifenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 5-(d) se le añadieron sucesivamente 3,54 g de carbonato potásico y 3,2 ml de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice

(Eluyente; tolueno), y el sólido en bruto obtenido se recrystalizó en hexano para obtener 3,90 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento: 59%) Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,77 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,17-2,32 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,57-4,68 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H).

5 Ejemplo de Referencia 10

4-Bromo-2-isopropoxi-1-metoxibenceno

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7-(a), excepto porque se usaron 10,1 g (49,8 mmol) de 5-bromo-2-metoxifenol, y usando 15 ml de yoduro de isopropilo en lugar de 1-bromo-2-cloroetano, obteniendo de esta manera 10,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (EI, m/z): 244 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,43-4,56 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 11

15 5-Bromo-8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromene 11-(a) 5-Bromo-2-difluorometoxifenol

A 60 ml de una solución de metanol que contenía 5,80 g (19,7 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-1-difluorometoxibenceno (véase el documento WO 2004033430) se le añadieron 60 ml de ácido clorhídrico conc., y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 60 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,80 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

25 Espectro de masas (EI, m/z): 238 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 5,70 (s a, 1H), 6,51 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,0, 0,6 Hz, 1H).

11-(b) 4-Bromo-1-difluorometoxi-2-(1,1-dimetil-2-propinilo) benceno

30 A 30 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 7,31 g (30,6 mmol) de 5-bromo-2-difluorometoxifenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 11-(a) se le añadieron 6,4 mg de cloruro cuproso y 6,43 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno a -10°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 30 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 6,18 g (73,5 mmol) de 2-metil-3-butin-2-ol que contenía adicionalmente 7,34 ml de 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno y 5,05 ml de anhídrido trifluoroacético a -10°C . Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas, y adicionalmente a 0°C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,88 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 52%)

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,67 (s, 6H), 2,64 (s, 1H), 6,48 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

11-(c) 5-Bromo-8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno

45 A 4,86 g (15,9 mmol) de 4-bromo-1-difluorometoxi-2-(1,1-dimetil-2-propinilo)benceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 11-(b) se le añadieron 47 ml de N,N-dietilanilina, y la mezcla se agitó a 200°C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado obtenido se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 3,76 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 78%)

50 Espectro de masas (EI, m/z): 304 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,47 (s, 6H), 5,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 12

5-Bromo-8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutano

5 12-(a) 1-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-metoximatoxibenceno

A 200 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 23,3 g (0,10 mol) de 2-bromo-6-metoximatoxifenol (véase Synthesis, 2001, 741-744) se le añadieron 13,8 g (0,10 mol) de carbonato potásico y 19,5 ml (0,20 mol) de bromuro de ciclopropilmetilo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 24,1 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Rendimiento: 84%)

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,29-0,37 (m, 2H), 0,56-0,64 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H).

12-(b) 2-Ciclopropilmetoxi-1-yodo-3-metoximatoxibenceno

A 76 ml de una solución de éter dietílico que contenía 24,1 g (84 mmol) de 1-bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-metoximatoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(a) se le añadieron gota a gota 53,4 ml (84 mmol) de una solución 1,58 M de n-butilitio hexano a -60 °C o inferior, en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos más, se elevó a -30 °C, y después, se añadieron gota a gota 50 ml de una solución de éter dietílico que contenía 21,3 g (84 mmol) de yodo a la mezcla. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después, se elevó gradualmente a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 95 ml de una solución acuosa al 2% de tiosulfato sódico, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 29,8 g del compuesto del título en forma de un aceite rojizo de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (EI, m/z): 334 (M^+).

30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,31-0,39 (m, 2H), 0,58-0,66 (m, 2H), 1,29-1,42 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75' (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H).

12-(c) 2-Ciclopropilmetoxi-3-yodofenol

A 100 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía 33,9 g (0,10 mol) de 2-ciclopropilmetoxi-1-yodo-3-metoximatoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(b) se le añadieron 150 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía hidrógeno cloruro 4 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 22,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 77%)

Espectro de masas (EI, m/z): 290 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,33-0,40 (m, 2H), 0,62-0,71 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 1H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H).

45 12-(d) 4-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-yodofenol

A 15 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía 1,62 g (5,6 mmol) de 2-ciclopropilmetoxi-3-yodofenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(c) se le añadieron gota a gota 10 ml de una solución de 1,4-dioxano que contenía complejo 1,4-dioxano-bromo ajustado a 0,56 M a 10 °C. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadieron 20 ml de hielo-agua a la mezcla de reacción, y después de ajustar el pH de la misma a 7 con hidrogenocarbonato sódico, después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de

etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 465 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Rendimiento: 15%)

Espectro de masas (CI, m/z): 368 (M^+).

- 5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,33-0,41 (m, 2H), 0,63-0,72 (m, 2H), 1,23-1,37 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

12-(e) 1-Bromo-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-2-yodobenceno

- 10 A 20 ml de una solución de tolueno que contenía 1,84 g (5,0 mmol) de 4-bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-yodofenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(d) se le añadieron 0,8 g (2,5 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 10 ml de una solución acuosa al 35% de hidróxido sódico, y después, se soplaron 5,0 g (62 mmol) de clorodifluorometano en la misma a 80 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la misma a 5. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,93 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 92%)
- 15

Espectro de masas (EI, m/z): 418 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,32-0,40 (m, 2H), 0,59-0,68 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,52 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

- 20 12-(f) 3-Bromo-6-difluorometoxi-2-yodofenol

- A 59,5 ml de una solución de metanol que contenía 8,1 g (22 mmol) de 1-bromo-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-2-yodobenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(e) se le añadieron 59,5 ml de ácido clorhídrico conc., y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 6,9 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento: 87%)
- 25

- 30 Espectro de masas (CI, m/z): 364 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 6,13 (s, 1H), 6,54 (t, $J = 73,1$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).

12-(g) 5-Bromo-8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutano

- 35 A 48 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 10,0 g (27,5 mmol) de 3-bromo-6-difluorometoxi-2-yodofenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 12-(f) se le añadieron 0,62 g (2,8 mmol) de acetato de paladio, 9,2 g (110 mmol) de hidrogenocarbonato sódico y 3,23 g (32,9 mmol) de 1-vinilciclobutanol (véase J. Org. Chem., 1977, 42, 300-305) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 140 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,61 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 70%)
- 40

Espectro de masas (CI, m/z): 317 ($M^+ + 1$).

- 45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,65-1,78 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 75,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 13

5-Bromo-8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentano

- 50 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 12-(g), excepto porque se usaron 5,10 g (45,5 mmol) de 1-vinilciclopentanol (véase J. Org. Chem., 1977, 42, 682-685) en lugar de 1-vinilciclobutanol, obteniendo de esta manera 1,60 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

(Rendimiento: 11%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,57-1,80 (m, 4H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 14

5 5-Bromo-2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromene

14-(a) 4-Bromo-2-(1-ciclopropil-3-trimetilsilil-2-propinilo)-1-difluorometoxibenceno

A 23 ml de una solución de tolueno que contenía 3,8 g (16 mmol) de 5-bromo-2-difluorometoxi-fenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 11-(a) se le añadieron 4,14 g (15,8 mmol) de trifenilfosfina y 2,74 g (16,2 mmol) de 1-ciclopropil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol (véase J. Org. Chem., 1999, 64, 5321-5324), y después, se añadieron gradualmente gota a gota 2,3 ml de azodicarboxilato de dietil (solución en tolueno al 40%) a la mezcla a 5 °C, en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,07 g del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 66%)

Espectro de masas (CI, m/z): 389 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,13-0,21 (m, 1H), 0,15 (s, 9H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,58-0,71 (m, 2H), 1,36-1,48 (m, 1H), 4,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 76,0, 74,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

20 14-(b) 4-Bromo-2-(1-ciclopropil-2-propinilo)-1-difluorometoxibenceno

A 34 ml de una solución de metanol que contenía 4,05 g (10,5 mmol) de 4-bromo-2-(1-ciclopropil-3-trimetilsilil-2-propinilo)-1-difluorometoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 14-(a) se le añadieron 0,48 g (3,5 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2,8 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. (Rendimiento: 84%)

30 Espectro de masas (EI, m/z): 316 (M⁺)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,51-0,73 (m, 4H), 1,40-1,51 (m, 1H), 2,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 75,7, 74,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

14-(c) 5-Bromo-2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromeno

35 A 545 mg (1,7 mmol) de 4-bromo-2-(1-ciclopropil-2-propinilo)-1-difluorometoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 14-(b) se le añadieron 5 ml de N,N-dietilalanina y la mezcla se agitó a 200 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y después, el pH de la mezcla se ajustó a 1 con ácido clorhídrico conc., y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 339 mg del compuesto del título en forma de un líquido amarillento. (Rendimiento: 63%)

Espectro de masas (EI, m/z): 316 (M⁺).

45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,32-0,40 (m, 1H), 0,45-0,53 (m, 1H), 0,54-0,67 (m, 2H), 1,18-1,31 (m, 1H), 4,29 (ddd, J = 8,3, 3,7, 1,6 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 75,7, 74,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Se sintetizaron compuestos de Pirrolopiridazinona y derivados de 2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo usados en los Ejemplos como sustancias de partida, como se indica a continuación.

Ejemplo de Referencia 15

50 2-Bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

15-(a) 4,4-Dietoxi-2-etoxicarbonilbutanoato potásico

A 15 l de solución de etanol deshidratada que contenía 2,48 Kg (pureza: 95,1%, 8,54 mol) de 2-(2,2-dietoxietil)malonato de dietilo se le añadieron 564 g (pureza: 85%, 8,54 mol) de hidróxido potásico en una atmósfera de gas de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 2 l de tolueno a al concentrado obtenido y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta operación de deshidratación azeotrópica con tolueno se repitió tres veces para obtener 2,45 Kg del compuesto del título en forma de un aceite altamente viscoso de color amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de RMN ^1H (D_2O , δ ppm): 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,00-2,25 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 8,5, 6,1 Hz, 1H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,68-3,81 (m, 2H), 4,20 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,63 (dd, J = 6,2, 5,2 Hz, 1H).

15-(b) 2-(2,2-Dietoxietil)-4-metoxi-3-oxobutanoato de dietilo

A 11 l de una solución de acetato de etilo deshidratada que contenía 2,45 Kg (8,54 mol) de 4,4-dietoxi-2-etoxicarbonilbutanoato potásico obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(a) se le añadieron 1,63 Kg (17,1 mol) de cloruro de magnesio anhidro y 3,12 l (22,2 mol) de trietilamina en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 hora. Después, se añadieron gota a gota 974 g (8,97 mol) de cloruro de metoxiacetilo a la mezcla a 15 °C o inferior, en refrigeración de un baño de hielo y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 10 l de hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa al 20% de hidrógenosulfato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,68 kg (pureza: 66,4%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 47,3%)

Espectro de masas (FAB, m/z) 231 (M^+ -45).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,10-2,34 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19, 4,20 (cada s, 2H en total), 4,51 (t, J = 5,1 Hz, 1H).

15-(c) 2-Metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 1,68 kg (pureza: 66,4%, 4,04 mol) de 2-(2,2-dietoxietil)-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(b) se le añadieron 1,38 l de agua fría, después, se añadieron 1,38 l de ácido fosfórico al 85% a 10 °C o inferior, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,31 Kg de un producto desacetilado en forma de un aceite de color pardo rojizo.

A 10 l de una solución de etanol que contenía 1,31 Kg del producto desacetilado obtenido se le añadieron 3,11 Kg (40,4 mol) de acetato amónico y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se añadieron 15 g de carbono activado a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido en bruto obtenido se recristalizó en 800 ml de ciclohexano para obtener 384 g (pureza: 95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco claro. (Rendimiento: 52%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,59 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 8,79 (s a, 1H).

15-(d) 2-Metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 1250 ml de una solución de N,N-dimetilformamida deshidratada que contenía 63,1 g (1,45 mol) de hidruro sódico (material disperso al 55% en aceite mineral) que se había lavado tres veces, cada una con 500 ml de heptano deshidratado se le añadieron gota a gota 750 ml de una solución de N,N-dimetilformamida deshidratada que contenía 263 g (pureza: 95%, 1,36 mol) de 2-metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(c) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron gota a gota 242 g (1,45 mol) de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa al 30% de hidrógenosulfato potásico y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 420 g (pureza: 98,6%) del compuesto del título en forma de un aceite

amarillento. (Rendimiento: 96%)

Espectro de masas (EI, m/z): 313 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,44-3,52 (m, 2H), 4,28 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

5 15-(e) 5-bromo-2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 2,5 l de una solución de acetonitrilo que contenía 420 g (pureza: 98,6%, 1,32 mol) de 2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(d) se le añadieron 223 g (1,25 mol) de N-bromosuccinimida a -10 °C o inferior, dividiéndola en varias porciones, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron 12,5 g adicionales (0,07 mol) de N-bromosuccinimida a la mezcla y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 460 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 89%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,86-0,95 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,61 (s, 1H).

15-(f) 5-Bromo-2-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 A 450 g (1,15 mol) de 5-bromo-2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(e) se le añadieron 5,4 l de diclorometano y 540 ml de agua, y después, se añadieron 363 g (1,60 mol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona a la mezcla dividiéndola en varias porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después, se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 450 g de Celite y 2,5 l de tolueno a la suspensión de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el material insoluble se retiró por filtración. La fase orgánica obtenida por separación del filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 430 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco pálido de forma sustancialmente cuantitativa. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

15-(g) 2-Bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

35 A 2,1 l de una solución de etilenglicol que contenía 430 g (1,14 mol) de 5-bromo-2-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(f) se le añadieron 290 ml (5,98 mol) de hidrazina monohidrato a 60 °C, y la mezcla se agitó a 125 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido en bruto obtenido se recristalizó en 3 l de un disolvente mixto (tolueno/ciclohexano = 1/1 (V/V)) para obtener 289 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 74%)

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,86-0,96 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 16

2-Bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

16-(a) 2-Dormil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(f), excepto porque se usaron 42,1 g (0,134 mol) de 2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15-(d) en place de 5-bromo-2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de que se completara la reacción, se añadieron 45 g de Celite y 200 ml de tolueno a la suspensión de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el material insoluble se retiró por filtración. La fase orgánica obtenida separando el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano: acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 37,7 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 95%)

Espectro de masas (CI, m/z): 298 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,86-0,96 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,72 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,9, 0,8 Hz, 1H), 10,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

16-(b) 1-(2-Trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(g), excepto porque se usaron 37,6 g (0,127 mol) de 2-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 16-(a) en lugar de 5-bromo-2-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 28,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 85%)

10 Punto de fusión: 147-148 °C.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), 0,85-0,95 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 3,2, 0,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 10,67 (s a, 1H).

16-(c) 3-Cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona

15 A 150 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 2,99 g (11,3 mmol) de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 16-(b) se le añadieron 1,42 g (10,6 mmol) de N-clorosuccinimida, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se añadieron adicionalmente 0,53 g (4,0 mmol) de N-clorosuccinimida a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, hidrógenosulfito sódico al 5% y acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante 20 1 hora. Después, una solución acuosa saturada de cloruro sódico se añadió a la solución y los líquidos se separaron. Después de la separación, la fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 65%)

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,86-0,96 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H).

16-(d) 2-Bromo-3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona

30 A 30 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 903 mg (3,00 mmol) de 3-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 16-(c) se le añadieron 703 mg (3,95 mmol) de N-bromosuccinimida a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfito sódico y después una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron éter diisopropílico y ciclohexano, el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con ciclohexano y después con hexano, y se secó a presión reducida para obtener 943 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 83%)

Espectro de masas (EI, m/z): 377 (M^+).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,88-0,97 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 17

1-Benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona

17-(a) 1-Benciloximetil-2-metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(d), excepto porque se usaron 453 g (2,89 mol) de cloruro de benciloximetilo en lugar de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo, obteniendo de esta manera 880 g (pureza: 93,5%) del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 99%)

Espectro de masas (EI, m/z): 303 (M^+).

50 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H).

17-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-2-metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(e), excepto porque se usaron 880 g (pureza: 93,5%, 2,71 mol) de 1-benciloximetil-2-metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17-(a) en lugar de 2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 1,10 kg (pureza: 85,1%) del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 90%)
- 5 Espectro de masas (EI, m/z): 381 (M^+).
- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H).
- 17-(c) 1-Benciloximetil-5-bromo-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo
- 10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(f), excepto porque se usaron 895 g (pureza: 85,1%, 1,99 mol) de 1-benciloximetil-5-bromo-2-metoximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17-(b) en lugar de 5-bromo-2-metoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 805 g (pureza: 86,3%) del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 95%)
- 15 Espectro de masas (CI, m/z): 366 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 10,31 (s, 1H).
- Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1665, 1713.
- 17-(d) 1-Benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona
- 20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15-(g), excepto porque se usaron 600 g (pureza: 86,3%, 1,41 mol) de 1-benciloximetil-5-bromo-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17-(c) en lugar de 5-bromo-2-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 407 g (pureza: 96,9%) del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color parduzco claro. (Rendimiento: 83%)
- 25 Espectro de masas (EI, m/z): 333 (M^+).
- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,54 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 8,11 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H).
- Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1667.
- Ejemplo de Referencia 18
- 30 2-Bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona
- 18-(a) 1,5-Bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona
- A 1,5 l de una solución deshidratada de N,N-dimetilformamida que contenía 107 g (0,403 mol) de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 16-(b) se le añadieron 22,2 g (0,509 mol) de hidruro sódico (material disperso al 55% en aceite mineral) dividiéndola en varias porciones en una atmósfera de argón y en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron gota a gota 85,9 g (0,515 mol) de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo a gota a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se recristalizó en 400 ml de ciclohexano para obtener 76,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 48%)
- 35 Espectro de masas (CI, m/z): 396 ($M^+ + 1$).
- 40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,6 Hz, 1H).
- 45 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1645.
- 18-(b) 3-Yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 A 65 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 7,0 g (18 mmol) de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(a) se le añadieron 6,0 g (71 mmol) de hidrogenocarbonato sódico y 12,4 g (103 mmol) de sulfato de magnesio anhidro en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron 4,0 g (36 mmol) de ϵ -caprolactama y 35,5 ml (35,5 mmol) de una solución de diclorometano que contenía cloruro de yodo 1 M a la mezcla y la mezcla se agitó adicionalmente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de hidrógenosulfito sódico y después una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 7,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco. (Rendimiento: 79%)

Espectro de masas (CI, m/z): 522 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,87-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1651.

18-(c) 3-Metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se añadió 1 ml de tetrahidrofurano a 34 mg (0,15 mmol) de acetato de paladio y 126 mg (0,306 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, la mezcla se desgasificó a presión reducida se reemplazó por argón. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 1,59 g (3,04 mmol) de 3-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(b), 551 mg (9,20 mmol) de ácido metilborónico, 2,62 g (12,3 mmol) de fosfato potásico y 9 ml de tolueno a la mezcla, y después la mezcla resultante se desgasificó de nuevo a presión reducida y se reemplazó por argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 3:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 92%)

30 Espectro de masas (CI, m/z): 410 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1648.

18-(d) 2-Bromo-3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

35 A 25 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 1,13 g (2,76 mmol) de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(c) se le añadieron 516 mg (2,90 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfito sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:0 \rightarrow 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,31 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 97%) Espectro de masas (CI, m/z): 488 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,87-0,94 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1669.

Ejemplo de Referencia 19

2-Bromo-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

50 19-(a) 1,5-Bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-trimetilsililetilinil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

A 50 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 16,6 g (pureza: 78,4%, 25,0 mmol) de 3-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia

18-(b) se le añadieron 880 mg (1,25 mol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, 620 mg (3,25 mmol) de yoduro cuproso, 1,31 g (5,00 mmol) de trifenilfosfina y 10,5 ml (75,3 mmol) de trietilamina y la mezcla se desgaseificó a presión reducida y se reemplazó por argón. Después, se añadieron 11 ml de trimetilsililacetileno a la mezcla y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 10,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 88%)

Espectro de masas (CI, m/z): 492 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,27 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1669.

15 19-(b) 3-Etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

A 150 ml de una solución de metanol que contenía 10,8 g (22,0 mmol) de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-trimetilsililetinil-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 19-(a) se le añadió 1,00 g (7,23 mmol) de carbonato potásico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 8,58 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 93%)

Espectro de masas (CI, m/z): 420 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,86-1,01 (m, 4H), 3,25 (s, 1H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1658.

30 19-(c) 3-Etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

A 8,56 g (20,4 mmol) de 3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 19-(b) se le añadieron 300 ml de etanol y 200 ml de tetrahidrofurano, después, se añadieron 2,0 g de paladio al 5%-carbono activo a la mezcla y la mezcla se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró de la suspensión de reacción por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 8,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 93%)

Espectro de masas (CI, m/z): 424 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,93 (cd, J = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,88 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1648.

19-(d) 2-Bromo-3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 6,61 g (15,6 mmol) de 3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 19-(c) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 7,91 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sustancialmente cuantitativo.

50 Espectro de masas (EI, m/z): 501 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,02 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,89 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1649.

Ejemplo de Referencia 20

2-Bromo-3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

20-(a) 3-Bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

5 A 1 l de una solución de acetonitrilo que contenía 109 g (0,274 mol) de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(a) se le añadieron 58,6 g (0,329 mol) de N-bromosuccinimida, dividiéndola en varias porciones a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 35 °C durante 9 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido en bruto obtenido se recrystalizó en 600 ml de un disolvente mixto (ciclohexano:hexano = 1:2 (V/V)) para obtener 105 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo pálido.

15 (Rendimiento: 80%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 474 (W+1).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,87-1,02 (m, 4H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1649.

20 (b) 3-Propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

25 A 2,37 g (5,00 mmol) de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 20-(a) se le añadieron 1,76 g (20 mmol) de ácido propilborónico, 4,25 g (20 mmol) de fosfato potásico, 15,8 ml de tolueno, 0,95 ml de agua, 56 mg de acetato de paladio y 179 mg de butil-di-1-adamantilfosfina, y la mezcla se desgasificó a presión reducida, se reemplazó con argón y se agitó a 100 °C durante 5,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:1 \rightarrow 5:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 834 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco claro. (Rendimiento: 38%)

30 Espectro de masas (Cl, m/z): 438 (M^+ +1).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-0,93 (m, 2H), 0,93-1,03 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65-1,78 (m, 2H), 2,86 (td, J = 7,5, 0,6 Hz, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,87 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

35 20-(c) 2-Bromo-3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 833 mg (1,90 mmol) de 3-propil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 20-(b) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 901 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 92%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 516 (M^+ +1).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,01 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1650.

45 Ejemplo de Referencia 21

1-Benciloximetil-2-bromo-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

21-(a) 1-Benciloximetil-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona

A 33,4 g (100 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol-2,3-dipiridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de

- Referencia 17-(d) se le añadieron 4,5 g de paladio al 5%-carbono activo, 330 ml de tolueno, 330 ml de tetrahidrofurano y 21 ml (121 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm a 60 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, el material insoluble en la suspensión de reacción se retiró por filtración, seguido de lavado con 300 ml de una solución mixta (cloroformo/metanol = 1/1 (V/V)) y el filtrado y la solución de lavado se combinaron y después se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron 400 ml de agua y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto que comprendía 500 ml de cloroformo y 30 ml de etanol. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 24,3 g del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo amarillento. (Rendimiento: 95%)
- 5
- 10 Espectro de masas (CI, m/z): 376 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,46 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 5H), 8,16 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H).
- 21-(b) 1-Benciloximetil-3-yodo-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona
- 15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(b), excepto porque se usaron 5,38 g (21,1 mmol) de 1-benciloximetil-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(a) en lugar de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 5,43 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 68%) Espectro de masas (CI, m/z): 382 ($M^+ + 1$).
- 20 Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 4,50 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,40 (s a, 1H).
- 21-(c) 3-Acetil-1-benciloximetil-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona
- 25 A 43 ml de una solución de N,N-dimetilformamida deshidratada que contenía 6,48 g (17,0 mmol) de 1-benciloximetil-3-yodo-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(b) se le añadieron 0,19 g (0,46 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 94 mg (0,42 mmol) de acetato de paladio y 8,4 g (83,9 mmol) de butilvinil éter, y después de desgasificar a presión reducida, se añadieron adicionalmente 4,7 ml de trietilamina a la mezcla en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 7,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2,02 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 40%)
- 30 Espectro de masas (CI, m/z): 298 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 2,77 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,20-7,36 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,63 (s a, 1H).
- 21-(d) 1-Henciloximetil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona
- 35 A 87 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,69 g (5,7 mmol) de 3-acetil-1-benciloximetil-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(c) se le añadieron gota a gota 7,5 ml de bromuro de metilmagnesio 3 M en una solución de éter dietílico, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo=7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,66 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 93%) Espectro de masas (CI, m/z): 314 ($M^+ + 1$).
- 40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,64 (s, 6H), 4,47 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,26 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21-7,42 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 10,55 (s a, 1H).
- 45 21-(e) 1-Benciloximetil-3-isopropil-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona
- 50 A 13 ml de una solución de diclorometano que contenía 2,47 g de trietilsilano se le añadieron 1,31 ml de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico en refrigeración con hielo, después se añadieron gota a gota 30 ml de una solución de diclorometano que contenía 1,65 g (5,3 mmol) de 1-benciloximetil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,5-dihidropirroló[2,3-d]-piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(d) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de

cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,98 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 62%)

5 Espectro de masas (CI, m/z): 298 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,91-3,55 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H).

21-(f) 1-Benciloximetil-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

10 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(a), excepto porque se usaron 0,98 g (3,3 mmol) de 1-benciloximetil-3-isopropil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(e) en lugar de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,87 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 62%)

Espectro de masas (CI, m/z): 428 ($M^+ + 1$).

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,93-1,04 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,45-3,59 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H), 8,07 (s, 1H).

21-(g) 1-Benciloximetil-2-bromo-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 0,87 g (2,0 mmol) de 1-benciloximetil-3-isopropil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 21-(f) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 932 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 92%)

Espectro de masas (CI, m/z): 506 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 3,37-3,52 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,15-7,37 (m, 5H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 22

2-Bromo-3-butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

22-(a) 3-Butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20-(b), excepto porque se usaron 430 mg (4,20 mmol) de ácido butilborónico en lugar de ácido propilborónico, obteniendo de esta manera 550 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 58%)

Espectro de masas (CI, m/z): 452 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-0,93 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 2H), 2,89 (td, J = 7,6, 0,6 Hz, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,87 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1665.

22-(b) 2-Bromo-3-butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 6,00 g (13,3 mmol) de 3-butil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 22-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 6,89 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 98%)

Espectro de masas (CI, m/z): 530 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,02 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1658.

5 Ejemplo de Referencia 23

2-Bromo-3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

23-(a) 3-Isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20-(b), excepto porque se usaron 3,87 g (37,9 mmol) de ácido isobutilborónico en lugar de ácido propilborónico, usando 423 mg (1,27 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo en lugar de butil-di-1-adamantilfosfina, y usando únicamente tolueno en lugar de tolueno y agua como disolvente, respectivamente, obteniendo de esta manera 3,52 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 452 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-0,92 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,95-1,01 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 7,1, 0,5 Hz, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,86 (t, J = 0,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻²) 1664.

23-(b) 2-Bromo-3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 4,46 g (9,87 mmol) de 3-isobutil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 23-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 4,82 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 92%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 530 (M⁺+1).

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-0,93 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,93-1,01 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 1H), 2,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 24

2-Bromo-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

30 24-(a) 5-Benciloximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(a), excepto porque se usaron 9,26 g (51,2 mmol) de cloruro de benciloximetilo en lugar de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 10,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 69%)

40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,10 (s, 9H), 0,77-0,85 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

24-(b) 5-Benciloximetil-3-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20-(a), excepto porque se usaron 27,2 g (71 mmol) de 5-benciloximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(a) en lugar de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 30,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. (Rendimiento: 93%)

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,08 (s, 9H), 0,78-0,87 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

24-(c) 5-Henciloximetil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20-(b), excepto porque se usaron 30,8 g (66,3 mmol) de 5-benciloximetil-3-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(b) en lugar de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 12,0 g (200 mmol) de ácido metilborónico en lugar de ácido propilborónico, respectivamente, obteniendo de esta manera 25,3 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 96%)

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,09 (s, 9H), 0,76-0,86 (m, 2H), 2,34 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,41-3,51 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,21-7,35 (m, 6H), 8,40 (s, 1H).

10 24-(d) 3-Metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 380 ml de una solución de etanol que contenía 25,3 g (65 mmol) de 5-benciloximetil-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(c) se le añadieron 25 g de paladio al 5%-carbono activo y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm, a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró de la suspensión de reacción por filtración, se añadieron 100 ml de amoniaco acuoso al 28% al filtrado obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida, se añadieron 500 ml de agua al concentrado obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 14,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 79%)

20 Espectro de masas (CI, m/z): 280 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,09 (s, 9H), 0,76-0,84 (m, 2H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).

24-(e) 2-Bromo-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 14,3 g (51,2 mmol) de 3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(d) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 16,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 91%)

Espectro de masas (CI, m/z): 358 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,09 (s, 9H), 0,77-0,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 12,38 (s a, 1H).

24-(f) 2-Bromo-3-bromometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 4 ml de una solución de 1,2-dicloroetano que contenía 100 mg (0,28 mmol) de 2-bromo-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(e) se le añadieron 50 mg (0,28 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas en irradiación con una lámpara de mercurio (300 WH). Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 39,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 32%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,87-0,95 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 10,14 (s a, 1H).

45 24-(g) 2-Bromo-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 370 mg (4,2 mol) de 2-nitropropano se le añadieron 10 ml de etanol deshidratado y 1,43 g (4,2 mmol) de solución al 20% de etóxido sódico en etanol, después, se añadieron 500 mg (0,84 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(f) a la mezcla a 5 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto

deseado se concentraron a presión reducida para obtener 167 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 32%)

Espectro de masas (CI, m/z): 372 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,09 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 12,90 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 25

2-Bromo-3-metoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25-(a) 2-Bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

10 A 250 ml de una solución de 1,2-dicloroetano que contenía 15,6 g (38,0 mmol) de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(c) se le añadieron 15,9 g (89,3 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en irradiación con una lámpara de mercurio (300 WH). Después de que se completara la reacción, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución
15 acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 15,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo pálido. (Rendimiento: 72%)

20 Espectro de masas (CI, m/z): 566 ($M^1 + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,86-1,03 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 8,14 (s, 1H).

Espectro de IR (Br, cm^{-1}): 1658.

25-(b) 2-Bromo-3-metoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

25 A 4 ml de una solución de tetrahydrofurano que contenía 459 mg (0,81 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) se le añadieron 4 ml de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente
30 con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 359 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 518 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,85-1,02 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1668.

Ejemplo de Referencia 26

2-Bromo-3-etoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

40 A 23 ml de una solución de etanol que contenía 1,06 g (2,42 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(f) se le añadieron 3,33 g (9,78 mmol) de una solución al 20% de etóxido sódico en etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre
45 sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1 \rightarrow 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 549 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 56%) Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,88-0,95 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,64 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H).

50 Ejemplo de Referencia 27

2-Bromo-3-ciclobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 10 ml de una solución tetrahidrofurano deshidratada que contenía 0,89 g (12 mmol) de ciclobutanol se le añadieron 0,25 g (6,2 mmol) de hidruro sódico (material disperso al 60% en aceite mineral) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron adicionalmente 0,70 g (1,2 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 561 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 82%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,02 (m, 4H), 1,40-1,57 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,13-2,27 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,13 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 28

2-Bromo-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

28-(a) 3-Ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20-(b) excepto porque se usaron 7,00 g (pureza: 78,4%, 10,5 mmol) de 3-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18-(b) en lugar de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 589 mg (2,10 mmol) de triciclohexilfosfina en lugar de butil-di-1-adamantilfosfina, respectivamente, obteniendo de esta manera 3,60 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 79%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 436 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,59-0,65 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 2H), 0,95-1,03 (m, 4H), 2,41-2,52 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1648.

28-(b) 2-Bromo-3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 3,60 g (8,26 mol) de 3-ciclopropil-1,5-bis(2-trimetil-sililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 28-(a), excepto porque se usaron 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 4,11 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 97%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 514 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,86-1,03 (m, 6H), 1,10-1,17 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 8,10 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1651.

Ejemplo de Referencia 29

2-Bromo-3-formil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 24-(g), excepto porque se usaron 5,70 g (10,0 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) en lugar de 2-bromo-3-bromometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 3,38 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 502 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,88-1,03 (m, 4H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1686, 1664.

Ejemplo de Referencia 30

2-Cloro-3-trietilsililetinil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

30-(a) 3-Yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(b), excepto porque se usaron 3,81 g (14,4 mmol) de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 16-(b) en lugar de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 4,28 g del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 76%)

10 Espectro de masas (Cl, m/z): 392 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,87-0,95 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1659.

30-(b) 2-Cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]piridazin-4-ona

15 A 40 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 3,00 g (7,66 mmol) de 3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 30-(a) se le añadieron 4,04 g (30,3 mmol) de N-clorosuccinimida, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfito sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; cloroformo:acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,87 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 57%)

20

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,87-0,96 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H).

30-(c) 2-Cloro-3-trietilsililetinil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 61 mg (0,14 mmol) de 2-cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 30-(b) se le añadieron 5 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, 4 mg de yoduro cuproso, 8 mg de trifenilfosfina, 1 ml de diisopropilamina, 0,04 ml de trietilsililacetileno y 0,4 ml de N,N-dimetilformamida, la mezcla se desgasificó a presión reducida y se reemplazó con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió tolueno a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfito sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 75%)

30

35

Espectro de masas (Cl, m/z): 438 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,72 (c, J = 7,8 Hz, 6H), 0,87-0,95 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 3,51-3,59 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 9,89 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 31

2-Cloro-3-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 A 206 mg (0,484 mmol) de 2-cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 30-(b) se le añadieron 71 mg (0,58 mmol) de ácido fenilborónico, 54 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio, 6 ml de tolueno, 4 ml de etanol y 1 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, la mezcla se desgasificó a presión reducida, se reemplazó con argón y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de cloruro sódico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 152 mg del compuesto del título en forma de un sólido de

50

color amarillento pálido. (Rendimiento: 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 376 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,90-1,00 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,33-7,67 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

5 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1661.

Ejemplo de Referencia 32

2-Bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d]piridazin-4-ona

32-(a) 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirazol

10 En una atmósfera de argón, a 20 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,09 g (5,62 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se le añadieron 443 mg (11,1 mmol) de hidruro sódico al 60% en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se añadieron gota a gota 3 ml (17,0 mmol) de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo a la mezcla y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y las soluciones se lavaron sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 832 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 46%)

20 Espectro de masas (CI, m/z): 325 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 1,32 (s, 12H), 3,51-3,59 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,81 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H).

32-(b) 1,5-Bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolo-[2,3-d] piridazin-4-ona

25 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 excepto porque se usaron 289 mg (0,61 mmol) de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 20-(a) en lugar de 2-cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 619 mg (1,91 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 32-(a) en lugar de ácido fenilborónico, respectivamente, obteniendo de esta manera 166 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 46%)

30

Espectro de masas (CI, m/z): 592 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 18H), -0,01 (s, 9H), 0,88-1,04 (m, 6H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

35 Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1664.

32-(c) 2-Hromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 192 mg (0,369 mmol) de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-4-pirazolil]-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 32-(b) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 198 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 80%)

Espectro de masas (CI, m/z): 670 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,89-1,03 (m, 6H), 3,55-3,76 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

Espectro de IR (puro, cm^{-1}): 1667.

Ejemplo de Referencia 33

3-Hencil-1-benciloximetil-2-bromo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

33-(a) 1-Benciloximetil-2-bromo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 300 ml de una solución de diclorometano que contenía 33,4 g (0,100 mol) de 1-benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 17-(d) se le añadieron gota a gota 25,8 g (0,200 mol) de N,N-diisopropiletilamina y 25,0 g (0,15 mol) de cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo a la mezcla en refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron 300 ml de ciclohexano, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con ciclohexano y se secó a presión reducida para obtener 33,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 71%)

Espectro de masas (CI, m/z): 464 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,07 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 8,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H).

15 33-(b) 1-Henciloximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 5,00 g (10,8 mmol) de 1-benciloximetil-2-bromo-S-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(a) se le añadieron 50 ml de metanol, 30 ml de tolueno, 1,5 g de carbonato potásico y 2,5 g de paladio al 5%-carbono activo, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm, a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble de la suspensión de reacción se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 8,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 77%)

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,07 (s, 9H), 0,79-0,88 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,73 (dd, J = 2,9, 0,5 Hz, 1H), 7,12-7,34 (m, 5H), 7,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 0,5 Hz, 1H).

25 33-(c) 1-Benciloximetil-3-yodo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(b), excepto porque se usaron 39,1 g (0,104 mmol) de 1-benciloximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(b) en lugar de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 45,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco. (Rendimiento: 89%)

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): -0,05 (s, 9H), 0,81-0,89 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,19-7,33 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

33-(d) 1-Henciloximetil-3-formil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

En 500 ml de un autoclave fabricado de acero inoxidable se cargaron 45,3 g (86,8 mmol) de 1-benciloximetil-3-yodo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(c), 390 mg (1,74 mmol) de acetato de paladio, 1,92 g (3,47 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 30,2 ml (220 mmol) de trietilamina, 27,7 ml (170 mmol) de trietilsilano y 300 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas en una atmósfera de monóxido de carbono de 15 atm. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)-), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 14,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco. (Rendimiento: 40%)

Espectro de masas (CI, m/z): 414 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,96-1,04 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,23-7,40 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1682, 1667.

33-(e) 1-Henciloximetil-3-hidroxifenilmetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 87 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 3,60 g (8,71 mmol) de 1-benciloximetil-3-formil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(d) se le añadieron 12,2 ml de una solución 1 M de fenilo magnesio bromuro en tetrahidrofurano, en refrigeración con hielo y en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 3,12 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 73%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 4,38 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,60 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,45-7,52 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

10 33-(f) 3-Bencil-1-benciloximetil-5-hidroximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 21-(e), excepto porque se usaron 3,08 g (6,26 mmol) de 1-benciloximetil-3-hidroxifenilmetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(e) en lugar de 1-benciloximetil-3-(1-hidroxil-1-metiletil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido.

(Rendimiento: 71%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 4,02 (s, 1H), 4,28 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,67 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 7H), 8,06 (s, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1655.

20 33-(g) 3-Bencil-1-benciloximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33-(a), excepto porque se usaron 1,66 g (4,82 mmol) de 3-bencil-1-benciloximetil-5-hidroximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(f) en lugar de 1-benciloximetil-2-bromo-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:1 → 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 29%)

30 Espectro de masas (CI, m/z): 476 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,01 (s, 9H), 0,96-1,03 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,63 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 7,18-7,37 (m, 10H), 8,07 (s, 1H).

33-(h) 3-Bencil-1-benciloximetil-2-bromo-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 0,64 g (1,35 mmol) de 3-bencil-1-benciloximetil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 33-(g) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,70 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 94%)
Espectro de masas (CI, m/z): 554 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,01 (s, 9H), 0,95-1,02 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 7H), 7,41-7,47 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 34

2-Bromo-3-hidroxifenilmetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33-(e), excepto porque se usaron 200 mg (0,54 mmol) de 2-bromo-3-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(g) en lugar de 1-benciloximetil-3-formil-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 78,5 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 32%)

Espectro de masas (EI, m/z): 449 (M⁺).

50 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): -0,13 (s, 9H), 0,74-0,82 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 5,62 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,19 (tt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m,

2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 13,01 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 35

2-Bromo-3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

35-(a) 3-Phenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(c), excepto porque se usaron 855 mg (1,80 mmol) de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 20-(a) en lugar de 3-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 965 mg (6,43 mmol) de ácido fenetilborónico en lugar de ácido metilborónico, respectivamente, obteniendo de esta manera 698 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. (Rendimiento: 78%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 500 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,84-0,91 (m, 2H), 0,96-1,04 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 2H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,12-7,39 (m, 5H), 8,13 (s, 1H).

- 15 35-(b) 2-Bromo-3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 755 mg (1,51 mmol) de 3-fenetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 35-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 605 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 69%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 578 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,86-0,93 (m, 2H), 0,96-1,04 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,13-7,31 (m, 5H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 36

- 25 1-Benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

36-(a) 1-Benciloximetil-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 30 A 43 ml de una solución de tolueno que contenía 3,66 g (10,0 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17-(c) se le añadieron 2,1 ml de N,N-diisopropiletilamina y 0,4 g de paladio al 5%-carbono activo y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm, a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró por filtración de la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo se añadió al filtrado y el filtrado se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2,96 g el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido de forma sustancialmente cuantitativa.

- 35 Espectro de masas (Cl, m/z): 288 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,83 (s; 2H), 6,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 10,44 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1713, 1660.

36-(b) 1-Benciloximetil-4-bromo-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 40 A 10 ml de una solución de acetonitrilo que contenía 1,00 g (3,48 mmol) de 1-benciloximetil-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-(a) se le añadieron 0,62 g (3,48 mmol) de N-bromosuccinimida en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 78%)

Espectro de masas (CI, m/z): 366 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H), 10,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

36-(c) 1-Benciloximetil-2-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1-(a), excepto porque se usaron 366 mg (1,00 mmol) de 1-benciloximetil-4-bromo-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-(b) en lugar de 4-bromo-2-ciclopropoxi-1-difluorometoxibenceno, obteniendo de esta manera 439 mg (pureza: 55%) del compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 58%)

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,35 (s, 12H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 10,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

36-(d) 1-Benciloximetil-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

15 A 100 ml de una solución de 1,2-dimetoxietano que contenía 4,38 g (10,6 mmol) de 1-benciloximetil-2-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-(c) se le añadieron 2,60 ml (21,4 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y 100 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, la mezcla se desgasificó a presión reducida, se reemplazó por argón. Además, se añadieron 2,47 g (2,14 mmol) de tetraquitrifenilfosfina paladio a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 3,80 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 91%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 396 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,49 (s, 5H), 5,73 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,11-7,37 (m, 7H), 10,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

36-(e) 1-Benciloximetil-5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 3,80 g (9,61 mmol) de 1-benciloximetil-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-(d) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 4,05 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 89%)

Espectro de masas (CI, m/z): 474($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 10,22 (s, 1H).

36-(f) 1-Benciloximetil-S-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 A 4,04 g (8,52 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-(e) se le añadieron 3,62 g (11,1 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(a), 7,23 g (34,0 mmol) de fosfato potásico, 60 ml de tolueno y 3,6 ml de agua, la mezcla se desgasificó a presión reducida se reemplazó por argón. Además, se añadieron 40 mg (0,178 mmol) de acetato de paladio y 7128 mg (0,356 mmol) de butil-di-1-adamantilfosfina a la mezcla, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 5,01 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

50 Espectro de masas (CI, m/z): 594 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,36-0,45 (m, 2H), 0,55-0,64 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,31-3,38 (m, 1H),

4,01 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,52 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 37

5 1-Benciloximetil-2-bromo-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

37-(a) 1-Benciloximetil-3-[(3-fluorofenil)hidroximetil]-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33-(e), excepto porque se usaron 6,2 ml de una solución 1 M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano en lugar de bromuro de fenilmagnesio, obteniendo de esta manera 2,60 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco.

10 (Rendimiento: 82%)

Espectro de masas (CI, m/z): 510 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 4,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,97 (s a, 1H), 6,57 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,95-7,04 (m, 1H), 7,17-7,39 (m, 8H), 8,17 (s, 1H).

15 37-(b) 1-Benciloximetil-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 21-(e), excepto porque se usaron 2,60 g (5,10 mmol) de 1-benciloximetil-3-[(3-fluorofenil)hidroximetil]-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 37-(a) en lugar de 1-benciloximetil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58%)

20

Espectro de masas (CI, m/z): 364 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,27 (s a, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,18-7,39 (m, 6H), 8,10 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1652.

25 37-(c) 1-Benciloximetil-2-bromo-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 1,07 g (2,94 mmol) de 1-benciloximetil-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 37-(b) se le añadieron 30 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano, después, se añadieron 612 mg (3,44 mmol) de N-bromosuccinimida a la mezcla y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1 (v/v)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,18 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 91%)

35

Espectro de masas (CI, m/z): 442 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,24 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,81-6,92 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 8H).

Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1655.

40 Ejemplo de Referencia 38

1-Benciloximetil-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

38-(a) 1-Benciloximetil-3-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]-piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33-(e), excepto porque se usaron 6,1 ml de una solución 1 M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano en lugar de bromuro de fenilmagnesio, obteniendo de esta manera 2,73 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 88%)

45

Espectro de masas (CI, m/z): 510 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,00 (s, 9H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 4,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,97 (s a, 1H), 6,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,06 (tt, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,41-7,49 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

38-(b) 1-Benciloximetil-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 5 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 21-(e), excepto porque se usaron 2,73 g (5,36 mmol) de 1-benciloximetil-3-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-5-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 38-(a) en lugar de 1-benciloximetil-3-(1-hidroxil-1-metiletil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,73 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 89%)

- 10 Espectro de masas (Cl, m/z): 364 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 4,24 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,67 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,18-7,36 (m, 7H), 8,07 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H).

Espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 1653.

38-(c) 1-Benciloximetil-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 15 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37-(c), excepto porque se usaron 1,73 g (4,78 mmol) de 1-benciloximetil-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 38-(b) en lugar de 1-benciloximetil-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 473 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 22%)

- 20 Espectro de masas (Cl, m/z): 442 (M⁺+1)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 4,24 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,67 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,18-7,36 (m, 7H), 8,07 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 39

1-benciloximetil-4-(2-cianobencil)-S-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 25 39-(a) 1-benciloximetil-4-(2-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(d), excepto porque se usaron 195 mg (3,73 mmol) de bromuro de 2-cianobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo, obteniendo de esta manera 817 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 54%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 403 (M⁺+1).

- 30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,32 (s a, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,22-7,36 (m, 9H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 10,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

39-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-4-(2-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 779 mg (1,94 mmol) de 1-benciloximetil-4-(2-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 39-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 809 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 87%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 481 (M⁺+1)

- 40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 6H), 7,43 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H).

39-(c) 1-Benciloximetil-4-(2-cianobencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(f), excepto porque se usaron 796 mg (1,65 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(2-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 39-(b) en lugar de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 900 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color

pardo amarillento. (Rendimiento: 91%)

Espectro de masas (CI, m/z): 601 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,40-0,48 (m, 2H), 0,58-0,66 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,37-3,44 (m, 1H), 4,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,53 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 7H), 7,43 (td, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 40

1-Benciloximetil-4-(3-cianobencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40-(a) 1-Benciloximetil-4-(3-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(d), excepto porque se usaron 195 mg (0,993 mmol) de bromuro de 3-cianobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo, obteniendo de esta manera 390 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 97%)

Espectro de masas (CI, m/z): 403 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,32 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,21-7,54 (m, 9H), 10,37 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H).

40-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-4-(3-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 362 mg (0,900 mmol) de etil 1-benciloximetil-4-(3-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo de Referencia 40-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetóximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]-piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 252 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 58%)

Espectro de masas (CI, m/z): 481 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,29 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,22-7,52 (m, 9H), 10,23 (s, 1H).

25 40-(c) 1-Benciloximetil-4-(3-cianobencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(f), excepto porque se usaron 223 mg (0,685 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(3-cianobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 40-(b) en lugar de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 261 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo amarillento. (Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 601 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,41-0,50 (m, 2H), 0,58-0,66 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,27 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,55 (t, $J = 74,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20-7,54 (m, 10H), 10,46 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 41

1-Benciloximetil-4-(3-carboxibencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

41-(a) 1-Benciloximetil-4-(3-terc-buloxicarbonilbencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(d), excepto porque se usaron 1,43 g (5,27 mmol) de bromuro de 3-terc-buloxicarbonilbencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo, obteniendo de esta manera 1,55 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillento. (Rendimiento: 62%)

Espectro de masas (EI, m/z): 477 (M^+).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,58 (s, 9H), 4,11 (s, 2H), 4,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,19-7,42 (m, 7H), 7,81-7,90 (m, 2H), 10,37 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

45 41-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-4-(3-terc-buloxicarbonilbencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque

se usaron 1,55 g (3,25 mmol) de 1-benciloximetil-4-(3-terc-butoxicarbonilbencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 41-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,22 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 67%)

5 Espectro de masas (CI, m/z): 557 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H), 4,16 (s, 2H), 4,28 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 7H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,85 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

41-(c) 1-Benciloximetil-4-(3-terc-butoxicarbonilbencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(f), excepto porque se usaron 1,20 g (2,16 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(3-terc-butoxicarbonilbencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 41-(b) en lugar de 1-benciloximetil-5-bromo-4-(2-fluorobencil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, obteniendo de esta manera 1,26 g del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. (Rendimiento: 86%)

15 Espectro de masas (CI, m/z): 676 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,37-0,46 (m, 2H), 0,55-0,62 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 3,30-3,37 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,54 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,10-7,32 (m, 9H), 7,64 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H).

20 41-(d) 1-Benciloximetil-4-(3-carboxibencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

25 A 25 ml de una solución de diclorometano que contenía 1,24 g (1,84 mmol) de 1-benciloximetil-4-(3-terc-butoxicarbonilbencil)-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 41-(c) se le añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se realizó adicionalmente deshidratación azeotrópica con tolueno, y después el residuo se secó a presión reducida para obtener 1,21 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (CI, m/z): 620 ($M^+ + 1$).

30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,37-0,47 (m, 2H), 0,55-0,64 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,36 (s, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,53 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,38 (m, 9H), 7,73 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 42

35 1-Benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

42-(a) 1-Benciloximetil-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(d), excepto porque se usaron 0,99 g (4,90 mmol) de 2-bromometil-6-metoxipiridina en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo, obteniendo de esta manera 1,02 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 89%)

40 Espectro de masas (CI, m/z): 409 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 10,35 (d, J = 0,6 Hz, 1H).

42-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 1,02 g (2,50 mmol) de 1-benciloximetil-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 42-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 897 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 74%)

50 Espectro de masas (CI, m/z): 487 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 8 ppm): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

5 42-(c) 1-Benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 excepto porque se usaron 875 mg (1,80 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-2-formil-4-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 42-(b) en lugar de 2-cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 880 mg (2,70 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(a) en lugar de ácido fenilborónico, respectivamente, obteniendo de esta manera 1,15 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento de forma sustancialmente cuantitativa.

Espectro de masas (CI, m/z): 607 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,37-0,46 (m, 2H), 0,57-0,65 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 43

20 1-Benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

43-(a) 1-Benciloximetil-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36-(d), excepto porque se usaron 1,16 g (5,44 mmol) de 3-bromometil-6-metoxipiridina en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo, obteniendo de esta manera 617 mg del compuesto del título en forma de un aceite verdoso. (Rendimiento: 54%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 409 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,67 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,19-7,37 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 10,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

43-(b) 1-Benciloximetil-5-bromo-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d) excepto porque se usaron 617 mg (1,51 mmol) de 1-benciloximetil-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 43-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 322 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 44%)

35 Espectro de masas (CI, m/z): 487 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H).

40 43-(c) 1-Benciloximetil-5-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 excepto porque se usaron 322 mg (0,66 mmol) de 1-benciloximetil-5-bromo-2-formil-4-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 43-(b) en lugar de 2-cloro-3-yodo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol-2,3-d]piridazin-4-ona, y usando 323 mg (0,96 mmol) de 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(a) en lugar de ácido fenilborónico, respectivamente, obteniendo de esta manera 383 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 96%)

Espectro de masas (CI, m/z): 607 (M⁺+1).

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,44-0,52 (m, 2H), 0,59-0,67 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,55 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 0,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,13-7,33 (m, 9H), 10,43 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 44

2,3-Dibromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

5 Se aplicaron 11,6 g de un concentrado de los licores madre en el momento de la recrystalización de 2-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona en el Ejemplo de Referencia 15-(g), a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; tolueno:acetato de etilo = 2:1 (V/V)) para obtener 0,81 g del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color gris.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), 0,87-0,98 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 10,25 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 45

10 5-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45-(a) 2-Bromo-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona

15 A 250 ml de una solución de isopropanol que contenía 10,8 g (42,3 mmol) de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona (véase el documento WO 9206963) se le añadieron 36,5 g (97,1 mmol) de tribromuro de trimetilfenilamonio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida para obtener 16,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido de forma sustancialmente cuantitativa.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,30-0,42 (m, 2H), 0,59-0,72 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,75 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

45-(b) 2-[2-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo

25 A 460 ml de una solución de etanol que contenía 13,5 g (50,7 mmol) de 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo (véase el documento WO 2004060890) se le añadieron 18,9 ml (50,6 mmol) de una solución de etóxido sódico al 21%-etanol, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla anterior se le añadieron gota a gota 300 ml de una solución de etanol que contenía 16,5 g (42,3 mmol) de 2-bromo-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 45-(a), en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente a 10 °C o inferior durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 → 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 14,0 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 63%)

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,31-0,41 (m, 2H), 0,59-0,70 (m, 2H), 1,12-1,36 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,49 (dd, J = 18,3, 4,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 18,3, 9,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,33 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,72 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H).

45-(c) 5-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 A 100 ml de una solución de etanol que contenía 14,0 g (26,8 mmol) de 2-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 45-(b) se le añadieron 10,3 g (134 mmol) de acetato amónico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 10,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (Rendimiento: 77%)

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,29-0,43 (m, 2H), 0,56-0,72 (m, 2H), 1,18-1,40 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,91 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,62 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 2H), 8,89 (s a, 1H).

45-(d) 5-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 10,3 g (20,6 mmol) de 5-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 45-(c) se le añadieron 100 ml de diclorometano y 10 ml de agua, después, se añadieron 5,15 g (22,7 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron 100 ml un disolvente mixto (éter diisopropílico/hexano = 1/1 (V/V)) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 3,98 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 49%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,33-0,44 (m, 2H), 0,59-0,72 (m, 2H), 1,25-1,48 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H).

15 Ejemplo de Referencia 46

3-Etil-2-yodo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrololo[2,3-d]piridazin-4-ona

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(b), excepto porque se usaron 1,01 g (2,40 mmol) de 3-etil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrololo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 19-(c) en lugar de 1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrololo[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,12 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85%)

Espectro de masas (CI, m/z): 550 ($\text{M}^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04, -0,03 (cada s, 9H en total, isómero rotacional), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,02 (m, 4H), 1,21, 1,24 (cada t, J = 7,4 Hz, 3H en total), 2,89, 2,90 (cada c, J = 7,4 Hz, 2H en total), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,10, 8,13 (s, 1H).

25 Ejemplo de Referencia 47

5-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

47-(a) 2-Bromo-1-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)etanona

A 200 ml de una solución de metanol que contenía 11,6 g (49,5 mmol) de 1-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)etanona (véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2355) se le añadieron 20,47 g (54,5 mmol) de tribromuro de trimetilfenilamonio a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado obtenido se le añadieron 50 ml de un disolvente mixto (éter diisopropílico/hexano = 1/2 (V/V)) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 6,47 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 41%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,48-2,00 (m, 8H), 3,92 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,81-4,91 (m, 1H), 6,89 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H).

40 47-(b) 4-Benciloxi-2-[2-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-oxoetil]-3-oxobutirato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(b), excepto porque se usaron 7,65 g (32,4 mmol) de 4-benciloxi-3-oxobutirato de etilo en lugar de 4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo y usando 8,45 g (27 mmol) de 2-bromo-1-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 47-(a) en lugar de 2-bromo-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona, respectivamente, obteniendo de esta manera 9,49 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 75%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52-2,06 (m, 8H), 3,51 (dd, J = 18,1, 4,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 18,1, 9,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,78-4,88 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24-7,44 (m, 5H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H).

47-(c) 2-Benciloximetil-5-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

50 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(c), excepto porque se usaron 9,37 g (20 mmol) de 4-benciloxi-2-[2-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-oxoetil]-3-oxobutirato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 47-(b) en lugar de

2-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo, obteniendo de esta manera 7,27 g del compuesto del título en forma de un sólido rojizo. (Rendimiento: 80%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52-2,04 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,78-4,88 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 8,87 (s a, 1H).

47-(d) 5-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-hidroximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 280 ml de una solución de etanol que contenía 3,15 g (7,0 mmol) de 2-benciloximetil-5-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 47-(c) se le añadieron 600 mg de paladio al 10%-carbono activo y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm, a temperatura ambiente durante 11 horas. Después, la mezcla se agitó a 30 °C durante 1,25 horas, y adicionalmente a 40 °C durante 13 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 → 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,09 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 43%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50-2,03 (m, 8H), 3,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,80-4,95 (m, 3H), 6,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (s a, 1H).

47-(e) 5-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A 30 ml de una solución de diclorometano que contenía 1,08 g (3,0 mmol) de 5-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-2-hidroximetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 47-(d) se le añadieron 3,13 g (36 mmol) de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,2 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener 1,05 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 97%)

Espectro de masas (CI, m/z): 358 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54-1,79 (m, 6H), 1,85-2,00 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,31 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,94-5,01 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 48

5-(7-Difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

48-(a) 1-(7-Difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona

A 80 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 4,55 g (16 mmol) de ácido 7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-carboxílico (véase el documento WO 96/03399) se le añadieron 38 ml (43,3 mmol) de una solución de éter dietílico que contenía metil litio 1,14 M en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,32 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 29%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,68-2,19 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 6,81 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

48-(b) 2-Bromo-1-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona

A 100 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,43 g (5,1 mmol) de 1-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 48-(a) se le añadieron 1,71 g (4,5 mmol) de tribromuro de trimetilfenilamonio en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 19:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,25 g del compuesto del título en forma de un

aceite. (Rendimiento: 67%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,69-2,19 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,83 (t, $J = 74,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

5 48-(c) 2-[2-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(b), excepto porque se usaron 792 mg (2,20 mmol) de 2-bromo-1-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 48-(b) en lugar de 2-bromo-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona, obteniendo de esta manera 1,08 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

(Rendimiento: 75%)

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,65-2,16 (m, 8H), 3,47 (dd, $J = 18,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,70 (dd, $J = 18,3, 9,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,28 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,81 (t, $J = 74,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

48-(d) 5-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(c), excepto porque se usaron 1,43 g (2,62 mmol) de 2-[2-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 48-(c), obteniendo de esta manera 1,23 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco. (Rendimiento: 89%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,67-2,22 (m, 8H), 3,34 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 75,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 8,91 (s a, 1H).

25 48-(e) 5-(7-Difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(d), excepto porque se usaron 1,22 g (2,31 mmol) de 5-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 48-(d) en lugar de 5-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 630 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (CI, m/z): 406 ($M^+ + 1$).

40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,70-2,25 (m, 8H), 3,41 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H), 4,41 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,72 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H), 10,22 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 49

2-Formil-5-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

49-(a) 1-(2,3-Dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona

45 A 250 ml de una solución de 1,2-dicloroetano que contenía 61,8 g (0,25 mol) de ácido 2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-carboxílico (véase el documento WO 9603399) se le añadieron 36,5 ml (0,5 mol) de cloruro de tionilo y 2,5 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron 100 ml de 1,2-dicloroetano, y la solución obtenida se añadió gota a gota a 1,5 l de una solución de diclorometano que contenía una mezcla que comprendía 122 g (1,25 mol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 350 ml (2,5 mol) de trietilamina en refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con

una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida para obtener 77,8 g de un material oleoso de color negro. A 77,8 g del material oleoso de color negro obtenido como se ha mencionado anteriormente se le añadieron 500 ml de éter dietílico y 500 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 200 ml de una solución de éter dietílico que contenía bromuro de metilmagnesio 3 M a la mezcla en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción, seguido de ajuste del pH de la misma a 1 con ácido clorhídrico 4 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 56,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 91%)

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,67-2,20 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

15 49-(b) 2-Bromo-1-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(a), excepto porque se usaron 246 mg (1,0 mmol) de 1-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 49-(a) en lugar de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 287 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (Rendimiento: 88%)

25 Espectro de masas (CI, m/z): 326 ($\text{M}^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,68-2,20 (m, 8H), 3,54 (d, J = 0,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

49-(c) 2-[2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo

30 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(b), excepto porque se usaron 860 mg (2,64 mmol) de 2-bromo-1-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 49-(b) en lugar de 2-bromo-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)etanona, obteniendo de esta manera 906 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

(Rendimiento: 67%)

35 Espectro de masas (CI, m/z): 511 ($\text{M}^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66-2,19 (m, 8H), 3,48 (dd, J = 18,0, 4,6 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 18,0, 9,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

40 49-(d) 5-(2,3-Dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(c), excepto porque se usaron 903 mg (1,77 mmol) de 2-[2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 49-(c) en lugar de 2-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-oxoetil]-4-(4-metoxibenciloxi)-3-oxobutirato de etilo, obteniendo de esta manera 786 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento. (Rendimiento: 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 492 ($\text{M}^+ + 1$).

50 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67-2,25 (m, 8H), 3,33 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 8,85 (s a, 1H).

49-(e) 2-formil-5-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45-(d), excepto porque se usaron 783 mg (1,59 mmol) de 5-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-2-(4-

metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 49-(d) en lugar de 5-(3-ciclopropilmetoxi- 4-difluorometoxifenil)-2-(4-metoxibenciloximetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de que se completara la reacción, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 450 mg del compuesto del título en forma de un sólido verdoso. (Rendimiento: 76%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 370 ($M^+ + 1$).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68-2,27 (m, 8H), 3,39 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 50

2-Bromo-3-ciclopropilmetoximetil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

15 A 10 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 0,92 g (13 mmol) de ciclopropilmetanol se le añadieron 0,25 g (6,2 mmol) de hidruro sódico (material disperso al 60% en aceite mineral) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después, se añadieron adicionalmente 10 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 0,56 g (1,3 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 24-(f) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 157 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 29%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 428($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): -0,10 (s, 9H), 0,08-0,16 (m, 2H), 0,37-0,45 (m, 2H), 0,77-0,85 (m, 2H), 0,90-1,04 (m, 1H), 3,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,47 (s a, 1H).

Ejemplo de Referencia 51

30 2-Bromo-3-isopropoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 A 2 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 1 ml de isopropanol se le añadieron 155 mg de hidruro sódico (material disperso al 55% en aceite mineral), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después, se añadieron adicionalmente 272 mg (0,48 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 176 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (Cl, m/z): 546 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,87-1,02 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,14 (s, 1H).

45 Espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 1669.

Ejemplo de Referencia 52

2-Bromo-3-(2-fluoroetoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

50 A 15 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 1,02 g (16 mmol) de 2-fluoroetanol se le añadieron 0,32 g (8,0 mmol) de hidruro sódico (material disperso al 60% en aceite mineral) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron adicionalmente 0,90 g (1,6 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 802 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 91%)

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,87-1,01 (m, 4H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 53

2-Bromo-3-isobutoximetil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

A 5 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 1 ml de isobutanol se le añadieron 0,49 g de hidruro sódico (material disperso al 60% en aceite mineral) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadieron 0,99 g (1,75 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) a la mezcla en refrigeración en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 67%)

Espectro de masas (CI, m/z): 562 (M⁺+1). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-1,01 (m, 4H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,82-1,97 (m, 1H), 3,32 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 54

2-Bromo-3-(sec-butoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

A 4 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 0,96 ml de 2-butanol se le añadieron 0,30 g de hidruro sódico (material disperso al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadieron 0,85 g (1,50 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) a la mezcla en refrigeración en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,46 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 55%)

Espectro de masas (CI, m/z): 562 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,90-0,94 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 2H), 4,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,55 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 55

2-bromo-3-(terc-butoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona

A 50 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 2,52 g (4,44 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) se le añadieron 0,43 g (4,44 mmol) de terc-butoxido sódico a -10 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 10 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con tolueno. Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 98:2 → 65:35 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,61 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 25%)

Espectro de masas (CI, m/z): 562 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 18H), 0,87-1,02 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 56

2-Bromo-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 5 A 15 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 1,90 ml de 3-pentanol se le añadieron 0,38 g de hidruro sódico (material disperso al 55% en aceite mineral) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadieron 0,99 g (1,75 mmol) de 2-bromo-3-bromometil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 25-(a) a la mezcla y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 65%)

Espectro de masas (CI, m/z): 576(M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 18H), 0,86-1,00 (m, 4H), 0,90 (t, J = 3,7 Hz, 6H), 1,51-1,64 (m, 4H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 57

20 2-Bromo-3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

57-(a) 3-(1-Butoxivinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 25 A 215 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 10,1 g (21,2 mmol) de 3-bromo-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 20-(a) se le añadieron 13,9 ml (108 mmol) de butil vinil éter, 5,59 g (21,2 mmol) de acetato de talio, 6,24 ml (36,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, 482 mg (2,15 mmol) de acetato de paladio y 1,86 g (4,51 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano en este orden y después de desgasificar a presión reducida, la atmósfera se reemplazó por una de gas nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 8,80 g del compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco pálido. (Rendimiento: 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 494 (M⁺+1).

- 35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,88-0,92 (m, 2H), 0,96-1,00 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

57-(b) 3-(2-Bromoacetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 40 A 8,80 g (17,8 mmol) de 3-(1-butoxivinil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(a) se le añadieron gota a gota 21,1 ml de agua y 341 ml de tetrahidrofurano, y 100 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 4,70 g (26,4 mmol) de N-bromosuccinimida a la mezcla en refrigeración en un baño de hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 6,64 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 72%)

Espectro de masas (CI, m/z): 518 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,02 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,90-0,95 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

57-(c) 3-(2-Bromo-1-hidroxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

- 50 A 150 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 6,64 g (12,9 mmol) de 3-(2-bromoacetil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(b) se le añadieron gota a gota 100 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 486 mg (12,8

mmol) de borohidruro sódico en refrigeración en un baño de hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 7:3 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 5,67 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85%)

Espectro de masas (CI, m/z): 520(M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,88-0,93 (m, 2H), 0,96-1,01 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 9,9, 8,4 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,94 (ddd, J = 10,5, 8,4, 5,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

57-(d) 3-(1-Hidroxi-2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 60 ml de una solución deshidratada de tetrahidrofurano que contenía 5,66 g (10,9 mmol) de 3-(2-bromo-1-hidroxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(c) se le añadieron 1,22 g (10,9 mmol) de terc-butóxido potásico en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron hielo-agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida para obtener 4,63 g de 3-oxilanol-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona en forma de un aceite incoloro.

A 2,33 g (5,32 mmol) de la 3-oxilanol-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida se le añadieron 50 ml de metanol deshidratado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,50 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento pálido sustancialmente cuantitativo.

Espectro de masas (CI, m/z): 470 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,87-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 7,1, 5,4 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,78-3,92 (m, 2H), 5,07 (ddd, J = 5,7, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

57-(e) 3-(2-Hidroxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 40 ml de una solución de ácido acético que contenía 2,30 g (4,90 mmol) de 3-(1-hidroxi-2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(d) se le añadió 1,0 g de paladio al 10%-carbono, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm a 80 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, el material insoluble se retiró por filtración de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:7 (V/V)) y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,43 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Rendimiento: 66%)

Espectro de masas (CI, m/z): 440 (M⁺+1).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 3,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

57-(f) 3-(2-Metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

A 5 ml una solución de disolvente mixto (tetrahidrofurano deshidratado:N,N-dimetilformamida = 3:1 (V/V)) que contenía 1,29 g (2,93 mmol) de 3-(2-hidroxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(e) se le añadieron 0,56 g (5,83 mmol) de terc-butóxido sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se añadieron 1,1 ml (17,7 mmol) de yoduro de metilo a la mezcla y la mezcla se agitó adicionalmente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente;

hexano:acetato de etilo = 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1,18 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento. (Rendimiento: 89%) Espectro de masas (CI, m/z): 454 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H), 3,17 (td, J = 6,3, 0,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,00 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

57-(g) 2-Bromo-3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetil-, sililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

10 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 1,12 g (2,47 mmol) de 3-(2-metoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57-(f) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 1,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento pálido. (Rendimiento: 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 534 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 3,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 58

2-Bromo-3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

58-(a) 3-(2-Etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

20 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 57-(f), excepto porque se usaron 1,15 g (2,61 mmol) de 3-(2-hidroxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 57-(e), y usando 1,3 ml (18,7 mmol) de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, obteniendo de esta manera 0,77 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillento.

25 (Rendimiento: 63%)

Espectro de masas (CI, m/z): 468 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,04 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,17 (td, J = 6,4, 0,5 Hz, 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,51 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,01 (t, J = 0,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

30 58-(b) 2-Bromo-3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona

35 Se realizaron reacción y postratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18-(d), excepto porque se usaron 0,76 g (1,62 mmol) de 3-(2-etoxietil)-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 58-(a) en lugar de 3-metil-1,5-bis(2-trimetilsililetoximetil)-1,5-dihidropirrol [2,3-d]piridazin-4-ona, obteniendo de esta manera 0,86 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento: 97%)

Espectro de masas (CI, m/z): 548 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): -0,03 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,86-0,94 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,15 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,52 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).

40 Ejemplo de ensayo 1

Medición de la acción de inhibición de la enzima PDE4

45 La preparación de una solución de la enzima PDE4 se realizó de acuerdo con el procedimiento de Cooper y col. (Br. J. Pharmacol., 126, 1863 (1999)) modificando una parte del mismo. Sangre periférica tratada con heparina, procedente de voluntarios sanos, se estratificó mediante una solución separadora de células sanguíneas (Polymorphprep™ disponible de AXIS-SHIELD PoC AS CO.) y la centrifugación se realizó a 20 °C con 1900 rpm durante 27 minutos para obtener leucocitos polimorfonucleares. Los leucocitos polimorfonucleares se lavaron con una solución salina equilibrada de Hanks, después, a ello se añadió una solución mixta que comprendía 70% de solución tampón de ácido 3-morfolinopropano sulfónico 10 mM (pH 7,4) que contenía EGTA 1 mM, acetato de magnesio 1 mM y ditiotreitolo 5 mM y 30% de etilenglicol para su disolución con enfriamiento en hielo, y la solución celular disuelta obtenida se usó como
50 una solución enzimática de PDE4. La medición de la actividad de PDE4 se realizó de acuerdo con el procedimiento de

Owens, y col. (Biochem. J., 326, 53 (1997)) modificando una parte del mismo. La solución enzimática de PDE4 se incubó con un compuesto a ensayar disuelto en dimetilsulfóxido en una solución tampón de Tris-HCl 80 mM (pH 7,4) que contenía [³H] AMPc 0,2 μM, GMPc 0,1 mM, MgCl₂ 20 mM y 2-mercaptoetanol 12 mM a 30 °C durante 30 minutos. A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (concentración final: 1%) para detener la reacción y la mezcla de reacción se añadió a una columna de alúmina neutra (BOND ELUT™, disponible de VARIAN INC.). Después, la columna se lavó con una solución tampón de Tris-HCl 100 mM (pH 8,0), el [³H] 5' AMPc se eluyó con una solución de hidróxido de sodio 2N y se midió la radioactividad del eluyente mediante un analizador de centelleo líquido.

Se calculó una concentración del compuesto a ensayar que inhibía el 50% de la actividad de PDE4 a partir de la relación entre la concentración del compuesto a ensayar que se había añadido y la actividad de PDE4 como un valor de CI₅₀. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Nº de ejemplo del compuesto a ensayar	Valor CI ₅₀ inhibición de PDE4 (nM)
Ejemplo 3	5,2
Ejemplo 5	3,4
Ejemplo 8	1,7
Ejemplo 9	1,8
Ejemplo 12	4,6
Ejemplo 13	0,65
Ejemplo 14	4,7
Ejemplo 16	13
Ejemplo 19	0,18
Ejemplo 20	0,23
Ejemplo 29	0,57
Ejemplo 31	9,1
Ejemplo 33	1,8
Ejemplo 34	8,7
Ejemplo 36	7,9
Ejemplo 37	6,6
Ejemplo 38	7,1
Ejemplo 41	9,9
Ejemplo 44	2,6
Ejemplo 49	3,5
Ejemplo 50	16
Ejemplo 52	8,0
Ejemplo 53	17
Ejemplo 57	11
Ejemplo 58	36
Ejemplo 60	3,0
Ejemplo 62	0,41

(Continuación)

Nº de ejemplo del compuesto a ensayar	Valor CI_{50} inhibición de PDE4 (nM)
Ejemplo 67	1,4
Ejemplo 69	0,38
Ejemplo 73	0,23
Ejemplo 75	1,5

En el presente ensayo, el Compuesto (1) de la presente invención mostró una excelente actividad inhibidora de PDE4.

Ejemplo de ensayo 2

5 Actividad de inhibición de infiltración de neutrófilos pulmonar en ratas SD

La inhalación de lipopolisacárido (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como LPS) se realizó modificando el procedimiento de Moraes y col. (Br. J. Pharmacol., 123, 631 (1998)). Ratas SD (macho, de 5 semanas de vida, suministradas por CHARLES RIVER LABORATORIES JAPÓN, INC.) se dejaron en ayunas 24 horas antes de la administración de un compuesto, instaladas en una jaula de plástico, inhalaron LPS (L2880-500MG, disponible en SIGMA Inc.) (0,1 mg/ml) disuelto en solución salina fisiológica durante 30 minutos. Para la inhalación se usó un nebulizador ultrasónico (NE-U12, fabricado por Omron Corporation). Un compuesto a ensayar se disolvió (10 ml/kg) en una solución mixta de polietilenglicol (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como PEG) y agua y se administró por vía oral 15 minutos antes de la inhalación de LPS. Al grupo control se le administró solución de PEG al 50%. Se realizó un lavado broncoalveolar (en lo sucesivo en el presente documento abreviado LBA), como se menciona más adelante, 4 horas después de la inhalación de LPS. Las ratas SD se anestesiaron con pentobarbital sódico (64,8 mg/kg, i.p.), después se seccionó la vena cava inferior para realizar el desangrado, se descubrió la traquea y en su interior se insertó una sonda por vía oral (fabricada por Fuchigami Kikai Co.) al ratón y la traquea se ligó y se fijó. Se inyectaron 3,5 ml de solución salina fisiológica que contenía heparina (1 U/ml) usando una jeringa de inyección desechable (volumen de 5 ml, fabricada por Terumo Corporation) y se recuperó inmediatamente. Esta operación se repitió cuatro veces para obtener un líquido de lavado broncoalveolar (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como LLBA). El LLBA se centrifugó (a 2500 rpm, 10 minutos, 4°C) y a las células precipitadas se añadió 1 ml de bromuro de hexadeciltrimetilamonio al 0,5% (030-02105, disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Después de esto, para destruir las células, se repitió tres veces una operación de congelación-descongelación (-80°C/37°C). Como un índice del número de neutrófilos, la medición de la actividad mieloperoxidasa (en lo sucesivo en el presente documento abreviada como MPO) se realizó de la siguiente manera. La medición de la actividad de la MOP se realizó modificando parcialmente el procedimiento de Krawisz y col. (GASTROENTEROLOGY, 1344 (1984)). A la solución celular disuelta se añadió solución de tampón fosfato 50 mM (pH 6,0) que contenía clorhidrato de o-dianisidina (0,2 mg/ml) y peróxido de hidrógeno al 0,005% y se midió el cambio de absorbancia a 450 nm. Como una sustancia patrón de MPO, se usó MPO de esputo humano (disponible en Elastin Products Company, Inc.). La medición de la absorbancia se realizó usando un Lector de Microplaca (MTP-32, fabricado por Corona Electric Co., Ltd.). Se calculó una tasa de inhibición del compuesto a ensayar con respecto al control. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Nº de ejemplo del compuesto a ensayar	Actividad de inhibición de infiltración de neutrófilos pulmonar en rata (%) a 3 mg/kg
Ejemplo 15	73
Ejemplo 22	78
Ejemplo 61	59
Ejemplo 66	69
Ejemplo 72	76

35 En el presente ensayo, el Compuesto (1) de la presente invención mostró excelente actividad de inhibición de infiltración de neutrófilos pulmonar.

Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de acción emética en mono cinomolgo

5 A monos cinomolgo (macho, de 3 a 5 años de vida, origen: China), en ayunas desde la tarde del día anterior de la administración, se les administró un compuesto para someter a ensayo, y durante 24 horas se observó la presencia o ausencia de emesis. El compuesto sometido a ensayo se suspendió en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (5 ml/kg) y se administró por vía nasal.

En lo que respecta a cada dosis, cada una se administró a 3 ó 4 monos y se preparó una dosis máxima no emética en la que no se había admitido emesis en ningún mono.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 8.

10

Tabla 8

Nº de compuesto a ensayar	Dosis máxima no emética por mono (mg/kg)
Ejemplo 5	>30
Ejemplo 12	3
Ejemplo 62	>10
Ejemplo 66	>10
Ejemplo 72	>10
Compuesto A	0,1

El Compuesto A, de un compuesto sometido a ensayo, es N-(3,5-dicloro-4-piridil)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida que es un compuesto del Ejemplo 5 mencionado en el documento WO 95/01338, y es un compuesto de control que tiene una actividad inhibidora de PDE4.

15 En este experimento, los compuestos de la presente invención mostraron una acción causante de reducción de emesis en comparación con la de los compuestos de control.

Ejemplo de preparación

(Ejemplo de preparación 1) (Cápsulas duras)

20 Se mezclaron 50 mg del compuesto del Ejemplo 5 en estado en polvo, 128,7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1,3 mg de estearato de magnesio, se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y después, para preparar una cápsula, el polvo se cargó en una cápsula de gelatina del Nº 3 con 250 mg.

(Ejemplo de preparación 2) (Comprimidos)

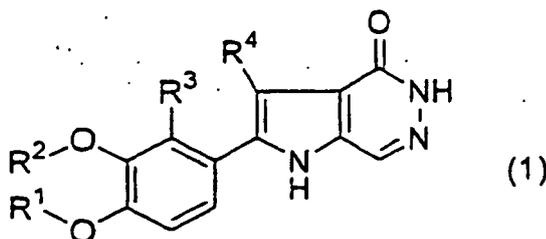
25 Se mezclaron 50 mg del compuesto del Ejemplo 5, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa y 1 mg de estearato de magnesio y se comprimieron en una compresora para preparar comprimidos conteniendo cada uno 200 mg. Este comprimido se recubrió con azúcar, si fuera necesario.

APLICABILIDAD EN LA INDUSTRIA

30 El compuesto de pirrolopiridazinona representado por la fórmula (1), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de la presente invención, muestra una excelente actividad inhibidora de PDE4 y también tiene excelentes propiedades como un compuesto médico en cuanto a capacidad de absorción oral, continuidad de los efectos medicinales, menos frecuencia en cuanto a efectos secundarios, etc., de manera que es adecuadamente útil como una medicina para el tratamiento o prevención de una enfermedad respiratoria (por ejemplo, asma bronquial, (incluyendo asma atópica), EPOC, bronquitis crónica, neumonía, síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA), etc.) relacionada con la PDE4 y adicionalmente como una medicina para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con citocinas (IL-1, IL-4, IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral)), etc., (por ejemplo, reumatismo crónico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome de choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección (bacteriana y vírica), fallo circulatorio (insuficiencia cardiaca, arteriosclerosis, infarto cardiaco, apoplejía cerebral), etc.), etc., en la que se sabe que participa la PDE4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirrolopiridazinona representado por la fórmula (1):



en la que

5 R^2 representa un grupo alquilo C_1-C_2 o un grupo halo-alquilo C_1-C_2 ,

R^2 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_5 , un grupo (cicloalquilo C_3-C_5)-alquilo C_1-C_2 o un grupo alquilo C_1-C_3 ,

R^3 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metileno o un grupo cis-vinileno, cada uno de los cuales es un grupo para la constitución de un anillo heterocíclico que contiene oxígeno sustituido junto con un grupo $-O-R^2$,

10 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo alquenilo C_2-C_6 , un grupo alquinilo C_2-C_6 , un grupo hidroxialquenilo C_3-C_6 , un grupo hidroxialquinilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes (a), un grupo cicloalquilo C_1-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), "un grupo alquilo C_1-C_3 que está sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxial", un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), o "un grupo alquilo C_1-C_2 que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, estando cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxial",

20 El Grupo de sustituyentes (a) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxial, un grupo ciano, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C_1-C_5 , un grupo halo-alcoxi C_1-C_4 , un grupo cicloalcoxi C_3-C_6 , un grupo (cicloalquil C_3-C_6)alcoxi C_1-C_2 , un grupo alcoxycarbonilo C_1-C_4 , un grupo alcanoiloxi C_2-C_4 , un grupo alcanoiloxi C_2-C_4 o un grupo amino sustituido con alquilo C_1-C_4 , el Grupo de Sustituyentes (b) representa un grupo hidroxial o un átomo de halógeno,

25 el Grupo de Sustituyentes (c) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxial, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C_1-C_5 , un grupo alcoxycarbonilo C_1-C_4 , un grupo alcanoiloxi C_2-C_4 , un grupo amino sustituido con alquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo C_1-C_4 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxial y un grupo carboxil), o una sal farmacéuticamente aceptable de los cuales.

30 2. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_2 o grupo halo-alquilo C_1-C_2 ,

R^2 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_9 , un grupo (cicloalquil C_3-C_5)-alquilo C_2-C_2 o un grupo alquilo C_1-C_3 ,

R^3 representa un átomo de hidrógeno, y

35 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo alquenilo C_2-C_6 , un grupo alquinilo C_2-C_6 , un grupo hidroxialquenilo C_3-C_6 , un grupo hidroxialquinilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), "un grupo alquilo C_1-C_3 que está sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxial", un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c) o "un grupo alquilo C_1-C_2 que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxial",

45 El Grupo de Sustituyentes (a) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxial, un grupo ciano, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C_1-C_5 , un grupo halo-alcoxi C_1-C_4 , un grupo cicloalcoxi C_3-C_6 , un grupo (cicloalquil C_3-C_6)alcoxi C_1-C_2 , un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, grupo alcanoiloxi C_2-C_4 , grupo alcanoiloxi C_2-C_4 o grupo amino sustituido con alquilo

- C₁-C₄, el Grupo de Sustituyentes (b) representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, el Grupo de Sustituyentes (c) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁-C₅, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄, un grupo alcanoloxi C₂-C₄, grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄ o grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo).
- 5 3. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,
- R² representa un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, etilo o isopropilo,
- R³ representa un átomo de hidrógeno, y
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo,
- 15 ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo,
- 20 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo,
- 25 2-(6-ciano-2-piridil)-etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)-etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo.
4. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,
- R² representa un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o isopropilo,
- 30 R³ representa un átomo de hidrógeno, y
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo,
- 35 dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo,
- 40 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo,
- 45 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo.
5. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,
- 50 R² representa un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo,
- R³ representa un átomo de hidrógeno, y
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo,
- 55

- 2-metil-2-propenilo, 2-metilo-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo.
- 5
6. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ representa un grupo difluorometilo,
- R² representa un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo,
- R³ representa un átomo de hidrógeno, y
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo,
- 15 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo.
7. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de pirrolopiridazinona es
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 20 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etilo,-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-propil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 25 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-pentil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d] piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hexil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 30 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-metoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil) -3- (2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-etoxietil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 35 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isopropoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil) -3- (2-fluoroetoximetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-ciclobutoximetil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetoximetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil) -3-dimetilaminometil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 40 2-3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropil-1, 5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-ciclopropilmetil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-ciclopropiletil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,

- 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etinil-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-propinil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(2-butinil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 5 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-metil-2-pentinil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-hidroxi-2-propenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-pirazolil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bencil-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1, 5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 10 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(2-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(3-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(4-fluorobencil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(2-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-(3-cianobencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 15 3-(3-carboxibencil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-2-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(6-metoxi-3-piridilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenetil-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-hidroxifenilmetil-1, 5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 20 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-etil-1, 5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1, 5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 25 3-cloro-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bromo-2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bromo-2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 30 2-(3-ciclobutoxi-4-difluorometoxifenil)-3-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-bromo-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo [2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-butil-2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 35 3-cloro-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 3-cloro-2-(3-ciclobutoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
 2-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-isobutoximetil-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-(sec-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-(terc-butoximetil)-2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, o

2-(3-ciclopropoxi-4-difluorometoxifenil)-3-(1-etilpropoximetil)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona.

- 5 8. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₂ o un grupo halo-alquilo C₁-C₂,

el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo de 2,2-(1,2-etileno)-tetrahidrofurano, anillo de 2,2-(1,3-propileno)-tetrahidrofurano, anillo de 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, anillo de 2-ciclopropil-tetrahidrofurano, anillo de 2-ciclobutil-tetrahidrofurano, anillo de 2,2-dimetil-tetrahidrofurano, anillo de 6,6-(1,2-etileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo de 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo de 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo de 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano, anillo de 6-ciclobutil-3,6-dihidro-2H-pirano o anillo de 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano,

15 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₂-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo hidroxi-alqueno C₃-C₆, un grupo hidroxi-alquino C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (a), un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), "un grupo alquilo C₁-C₃ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (b), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo", un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático, estando cada uno de los cuales sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c) o "un grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo de anillo aromático o un grupo de anillo heteroaromático que puede estar sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes (c), y que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo",

25 El Grupo de Sustituyentes (a) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₅, un grupo halo-alcoxi C₁-C₄, un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-alcoxi C₁-C₂, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄, un grupo alcanilo C₂-C₄, un grupo alcanilo C₂-C₄ o grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄, el Grupo de Sustituyentes (b) representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, el Grupo de Sustituyentes (c) representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₅, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄, un grupo alcanilo C₂-C₄, un grupo amino sustituido con alquilo C₁-C₄ o un grupo alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxi).

- 30 9. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,

35 el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R³ junto con el grupo -O-R² representa un anillo de 2,2-(1,4-butileno)-tetrahidrofurano, un anillo de 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo de 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano,

40 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, ciclobutilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-pirazolilo, 6-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 5-ciano-2-tienilmetilo, 5-carboxi-2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 5-ciano-3-tienilmetilo, 5-carboxi-3-tienilmetilo, 2-carboxi-4-tiazolilmetilo, 6-ciano-2-piridilmetilo, 6-carboxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-ciano-3-piridilmetilo, 6-carboxi-3-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-3-piridilmetilo, 2-carboxi-3-piridilmetilo, 2-ciano-4-piridilmetilo, 2-carboxi-4-piridilmetilo, fenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-fluorofenetilo, 4-fluorofenetilo, 3-cianofenetilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(6-ciano-2-piridil)-etilo, 2-(6-ciano-3-piridil)etilo, 2-(2-ciano-3-piridil)-etilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)hidroximetilo.

- 55 10. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R¹ representa un grupo metilo o difluorometilo,

el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R^3 junto con el grupo $-O-R^2$ representa un anillo de 2,2-(1,4-butileno)-tetrahydrofurano, un anillo de 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo de 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano,

- 5 R^4 representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil) hidroximetilo, (3-fluorofenil) hidroximetilo o (4-fluorofenil)-hidroximetilo.
- 10
- 15 11. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^1 representa un grupo difluorometilo,

el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R^3 junto con el grupo $-O-R^2$ representa un anillo de 2,2-(1,4-butileno)-tetrahydrofurano, un anillo de 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo de 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo de 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano,

- 20 R^4 representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilhidroximetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo, hidroxifenilmetilo, (2-fluorofenil)hidroximetilo, (3-fluorofenil)hidroximetilo o (4-fluorofenil)-hidroximetilo.
- 25
- 30

12. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^1 representa un grupo difluorometilo,

el anillo hetero que contiene oxígeno sustituido formado por R^3 junto con el grupo $-O-R^2$ representa un anillo 2,2-(1,4-butileno)-tetrahydrofurano, un anillo 6,6-(1,3-propileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6,6-(1,4-butileno)-3,6-dihidro-2H-pirano, un anillo 6-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-pirano o un anillo 6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano, y

- 35 R^4 representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-propenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-hidroxi-2-propenilo, fenilo, 4-pirazolilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 3-carboxibencilo, 6-metoxi-2-piridilmetilo, 6-metoxi-3-piridilmetilo, fenetilo o hidroxifenilmetilo.
- 40

13. El compuesto de pirrolopiridazinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto de pirrolopiridazinona es

- 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-metil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-3-etil-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-ciclopropil-2-(8-difluorometoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 50 2-(2-ciclopropil-8-difluorometoxi-2H-cromen-5-il)-1,5-dihidropirrolo [2, 3-d] piridazin-4-ona,
- 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclobutan-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-cloro-2-(8-difluorometoxi-2H-cromen-2-espiro-1'-ciclopentan-5-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 2-(7-difluorometoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona, o

3-cloro-2-(2,3-dihidro-7-metoxibenzofuran-2-espiro-1'-ciclopentan-4-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-d]piridazin-4-ona.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende, como un principio eficaz, el compuesto de pirrolopiridazinona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de pirrolopiridazinona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad respiratoria y/o una enfermedad inflamatoria.

10 16. El compuesto de pirrolopiridazinona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad en la que participa la PDE4.

17. El compuesto de pirrolopiridazinona, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la enfermedad en la que participa la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad respiratoria, EPOC, bronquitis crónica, neumonía y síndrome de distrés respiratorio en adultos.

15 18. El compuesto de pirrolopiridazinona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad relacionada con citocinas.

20 19. El compuesto de pirrolopiridazinona, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 18 en el que la enfermedad relacionada con citocinas se selecciona del grupo que consiste en reumatismo crónico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome de choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección y fallo circulatorio.

20. El compuesto de pirrolopiridazinona, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 19 en el que el fallo circulatorio se selecciona del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, infarto cardíaco y apoplejía cerebral.