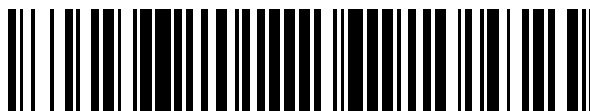


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 588**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2009 E 09707892 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2240486**

54 Título: **Salas de triazolío como inhibidores de PAR1, su preparación y uso como medicamento**

30 Prioridad:

05.02.2008 EP 08290114

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.12.2015

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**HEINELT, UWE;
WEHNER, VOLKMAR;
HERRMANN, MATTHIAS;
SCHOENAFINGER, KARL y
STEINHAGEN, HENNING**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

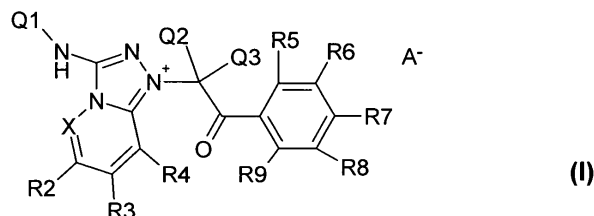
ES 2 553 588 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Salas de triazolio como inhibidores de PAR1, su preparación y uso como medicamento

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I,



- 5 en la que X, A⁻, Q1, Q2, Q3, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 tienen el significado designado más abajo. Los compuestos de fórmula I tienen actividad antitrombótica e inhiben, en particular, el receptor activado por proteasas 1 (PAR1). La invención se refiere, además, a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I y a su uso como medicamentos.

10 El receptor activado por proteasas 1 (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de receptores acoplados a proteína G (GPCR). El gen para PAR1 se encuentra en el cromosoma 5q13, se compone de dos exones y abarca una región de aproximadamente 27 kb. PAR1 se expresa, entre otros, en células endoteliales, células de la musculatura lisa, fibroblastos, neuronas y plaquetas sanguíneas humanas. En las plaquetas sanguíneas, PAR1 es un receptor importante de la transmisión de señales que está implicado en la iniciación de la agregación de plaquetas sanguíneas.

15 La activación de los PARs tiene lugar a través de la escisión proteolítica de una parte del extremo N de los PARs, con lo que queda expuesta una nueva secuencia N-terminal, que luego activa el receptor (Pharmacol Rev 54: 203-217, 2002).

20 La coagulación de la sangre es un proceso de control del torrente sanguíneo, esencial para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de la coagulación y la posterior disolución del coágulo después de realizada la cicatrización se inicia después de una lesión vascular y se puede dividir en cuatro fases:

1. La fase de la constricción vascular: con ello se reduce la pérdida de sangre en la zona dañada.

25 2. La siguiente fase es la de la adherencia de las plaquetas al colágeno expuesto en el subendotelio. Esta adherencia primaria a la matriz activa las plaquetas, las cuales, después de ello, secretan diversos activadores que conducen al refuerzo de la activación. Estos activadores estimulan, además, la reclutación ulterior de nuevas plaquetas al sitio de la lesión vascular y fomentan la agregación de plaquetas. Las plaquetas se agregan en el sitio del daño de la pared del vaso y forman un coágulo de plaquetas todavía suelto. Además, la activación de las plaquetas conduce a la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies de la membrana celular. La exposición de estos fosfolípidos es esencial para la unión y la activación de complejos multienzimáticos de la cascada de la coagulación.

30 3. El agregado de plaquetas, inicialmente todavía suelto, es reticulado por fibrina. Si el trombo sólo contiene plaquetas y fibrina, se trata de un trombo blanco. Si están presentes hematocitos adicionales, se trata de un trombo rojo.

4. Después de la cicatrización, el trombo se disuelve por la acción de la proteína plasmina.

35 Dos vías alternativas conducen a la formación de un coágulo de fibrina, la vía intrínseca y la vía extrínseca. Estas vías son iniciadas por diferentes mecanismos, pero en una fase posterior convergen en un tramo común de la cascada de la coagulación. La formación de un trombo rojo o de un coágulo en la parte inferior de una anomalía de la pared del vaso sin herida es el resultado de la vía intrínseca. La formación de coágulos de fibrina en respuesta a

un daño tisular o a una lesión es el resultado de la vía extrínseca. Ambas vías contienen un gran número de proteínas que se conocen como factores de coagulación.

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

La vía intrínseca se inicia cuando pre-caliceína, quinínogeno de alto peso molecular factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este momento se designa fase de contacto. La exposición frente a un colágeno de la pared del vaso es el estímulo primario de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la conversión de pre-caliceína en caliceína, que a su vez activa el factor XII. El factor XIIa hidroliza pre-caliceína adicional para formar caliceína, con lo que la consecuencia es la activación. Con una activación creciente de factor XII se produce la activación del factor XI, que conduce a una liberación de bradiquinina, un vasodilatador. Con ello se produce la finalización de la fase inicial de la vasoconstricción. La bradiquinina se forma a partir de quinínogeno de alto peso molecular. En presencia de iones Ca^{2+} el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima que contiene restos c-carboxiglutamato (GLA) dependientes de la vitamina K. La actividad de la serina proteasa surge después de la unión de iones Ca^{2+} a estos restos de GLA. Varias de las serina proteasas de la cascada de la coagulación de la sangre (factores II, VII, IX y X) contienen este tipo de restos GLA dependientes de la vitamina K. El factor IXa escinde al factor X y conduce a la activación para dar factor Xa. Premisa para la formación de factor IXa es la formación de un complejo de proteasas a base de iones Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X en la superficie de plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. La exposición de estos fosfolípidos hace entonces posible la formación del complejo de proteasas. El factor VIII adopta en este proceso la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII, por lo tanto, representa un cofactor en la cascada de la coagulación. La activación del factor VIII con la formación del factor VIIIa, el receptor propiamente dicho, sólo requiere una cantidad mínima de trombina. Con el aumento de la concentración de trombina, el factor VIIIa es escindido e inactivado adicionalmente por parte de la trombina. Esta doble actividad de la trombina en relación con el factor VIII conduce a una auto-limitación de la formación del complejo de proteasas y, con ello, a una delimitación de la coagulación de la sangre.

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

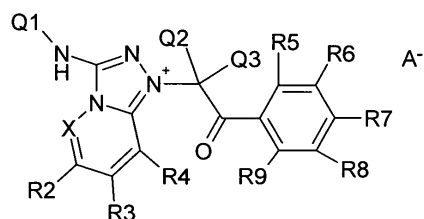
Los inhibidores de PAR1 se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente europea EP 1391451 o EP 1391452, las solicitudes de patente americanas US 6.063.847 y US 2004/0152736, así como en la solicitud internacional WO 03/089428.

Los compuestos de la fórmula I muestran una alta inhibición específica del receptor activado por proteasas 1 y se distinguen, en comparación con los compuestos del documento EP 1391451 por una solubilidad en agua mejorada.

Los compuestos de fórmula I se adecuan, por lo tanto, para el tratamiento profiláctico al igual que para la aplicación terapéutica en seres humanos que padecen enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Ejemplos de tales enfermedades son la trombosis, trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, infarto cerebral, infarto de corazón, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de fórmula I se pueden emplear para la prevención secundaria y son adecuados tanto para una terapia aguda como para una a largo plazo.

Los compuestos de fórmula I también se pueden emplear en combinación con sustancias activas que actúan a través de otros principios antitrombóticos distintos a PAR1.

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



(I)

y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, en donde

X representa C-R1 o N,

A⁻ representa un anión de un ácido orgánico o inorgánico,

Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R11, -OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

Q2 y Q3 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R1, R2, R3 y R4 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-O-R12, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -Si[-alquilo (C₁-C₄)]₃, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -Het (C₄-C₁₅) u -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, por -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆),

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

con la condición de que al menos uno de R1, R2, R3 o R4 no sea un átomo de hidrógeno o

R1 y R2, R2 y R3 o R3 y R4 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos en cada caso, un anillo elegido del grupo 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indacina; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo formado por 5 a 8 miembros, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R11 y R12, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -alquilen (C₀-C₄)-Het (C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor, o

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está no sustituido o está sustituido, una o dos veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R4, R5, R6, R7, R8 y R9, iguales o diferentes e independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C₁-C₆), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -

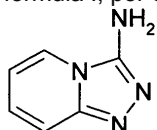
- 5 SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C₀-C₄)-(CO)-N(R21)-R22, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -Si[-alquilo (C₁-C₄)]₃, -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄) o -Het (C₄-C₁₅), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆), -arilo (C₆-C₁₄), en donde arilo está no sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente una de otra, con halógeno, -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 10 -Het (C₄-C₁₅), en donde Het está no sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente una de otra, con halógeno, -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), o está sustituido con -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo, alquilen y cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- 15 con la condición de que al menos un R5, R6, R7, R8 o R9 no sea un átomo de hidrógeno, o R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina,
- 20 en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- 25 R21 y R22, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -alquilen (C₀-C₄)-Het (C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor, o
- 30 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor.
- 35
- 4) La invención se refiere, además, a un compuesto de fórmula I, en donde
- X representa C-R1 o N,
- A⁻ representa un anión de un ácido orgánico o inorgánico,
- 40 Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R11, -OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- 45 Q2 y Q3 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- R1, R2, R3 y R4 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₆), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -CF₃, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-O-R12, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-R12, cloro, -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄) o -Het (C₄-C₁₅), en donde Het se elige del grupo acridinilo, azepino, azetidino, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo,
- 55 cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo,
- 60

- fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrol, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en donde alquileo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo (C₁-C₄) o -cicloalquilo (C₃-C₆), o en alquileo los átomos de hidrógeno están reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- R11 y R12, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆),
- R5, R6, R7, R8 y R9 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₈), cloro, bromo, -SF₅, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -Het (C₄-C₁₅), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -CF₃ o -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄), en donde alquileo está no sustituido o está sustituido una vez con -O-alquilo (C₁-C₆),
- con la condición de que al menos un R5, R6, R7, R8 o R9 no sea un átomo de hidrógeno,
- R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, un anillo morfolino, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una vez con -alquilo (C₁-C₄),
- R21 y R22, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆).
- 5) Extraordinariamente preferidos son compuestos de la fórmula I, estando abarcados los siguientes compuestos 1-{2-[3-acetilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io en forma de sal del ácido trifluoroacético, 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-7-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-5-cloro-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-7-etoxi-6-etoxicarbonil-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-etoxicarbonil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-metilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-6-cloro-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-etoxi-1-[2-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 1-[2-[3-acetilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopentiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclobutoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-benciloxi-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclohexiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4,5-bis-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-propoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclobutylmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-benciloximetil-5-terc.-butil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-butoxi-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-

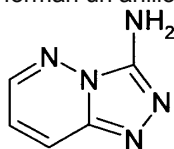
- b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-dietilamino-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperidin-1-il-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-
 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxifenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil]-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 10 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-
 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-6-dietilamino-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 15 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-[3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-
 20 etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-etil-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etil-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-cloro-7-dietilcarbamoil-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-
 oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io o 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-
 cloro-7-dietilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io.
- 25 Por el término anión se entienden aniones de ácidos orgánicos e inorgánicos, siendo particularmente preferido el cloruro. Ejemplos de ácidos inorgánicos u orgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfon-4-bromobenceno-sulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adipico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.
- 30 Por el término "alquilo-(C₁-C₄)" o "alquilo-(C₁-C₆)" se entienden radicales hidrocarbonados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo o neohexilo.
- 35 Por el término "alquilen-C₀-C₄" o "alquilen-(C₁-C₆)" se entienden radicales hidrocarbonados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, pentileno, 1-metilbutileno, hexileno, 1-metilpentileno. "Alquilen-C₀" es un enlace covalente.
- 40 Por el término "-O-alquilo-(C₁-C₆)" u "-O-alquilo-(C₁-C₈)" se entienden radicales alcoxi, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 6 o 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, butoxi terciario, 1-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, 1-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 1-heptoxi, 2-heptoxi, 3-heptoxi o 4-heptoxi, 2,4-dimetil-pentan-3-oxi, 1-octoxi, 2-octoxi, 3-octoxi, 2,2,4-trimetil-pentan-3-oxi, 2,3,4-trimetil-pentan-3-oxi o 4-octoxi.
- 45 Por el término "cicloalquilo (C₃-C₆)" se entienden radicales tales como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.
- Por el término "-O-cicloalquilo (C₃-C₆)" se entienden radicales cicloalcoxi tales como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.
- 50 Por el término "-arilo (C₆-C₁₄)" se entienden radicales hidrocarbonados aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Radicales -arilo (C₆-C₁₄) son, por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Radicales naftilo, y especialmente radicales fenilo, son radicales arilo preferidos.
- 55 Por el término "Het" se entienden sistemas de anillos con 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que, en función del tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillos son los restos acridinilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo,

isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

Para el caso de que X represente C-R1 e Y representa C-R2, y R1 y R2 significan en cada caso un átomo de hidrógeno, se entienden sistemas de anillo heterocíclicos que juntos forman la 4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina en la fórmula I, por ejemplo forman un anillo de [1,2,4]triazol[4,3-b]pirin-3-ilamina que presenta la siguiente estructura:



Para el caso de que X represente N e Y representa C-R2, y R2 representa un átomo de hidrógeno, se entienden sistemas de anillo bicíclicos que juntos forman la 4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina en la fórmula I, por ejemplo forman un anillo de [1,2,4]triazol[4,3-a]piridazin-3-ilamina que presenta la siguiente estructura:



Por la expresión "R1 y R2, R2 y R3 o R3 y R4 forman, junto con los átomos del anillo a los que están en cada caso unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo sólo se compone de átomos de carbono o 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillo tales como 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]-naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indacina; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina o 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

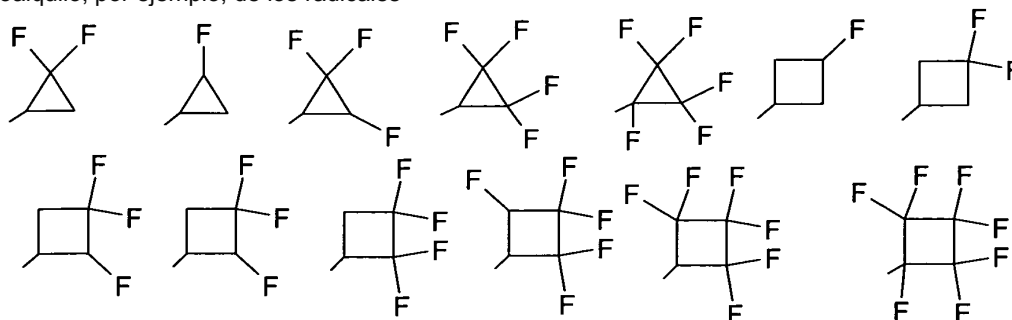
Por la expresión "R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9 forman, junto con los átomos del anillo a los que están en cada caso unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el anillo sólo se compone de átomos de carbono o 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, O o S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillo tales como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina o 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina.

Por las expresiones "R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", formándose aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O o S" o "R11 y R12 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o el grupo "N-C(O)", formándose aminas cíclicas, imidas o lactamas que contienen hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O o S" se entienden, por ejemplo, sistemas de anillo tales como aminas cíclicas tales como azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, en el caso de las imidas, radicales tales como pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, y en el caso de las lactamas, radicales tales como pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo, morfolin-3-onilo. Por la transcripción "alquilo, alquileo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno están total o parcialmente reemplazados por flúor" se entiende un radical alquilo, alquileo o cicloalquilo parcial o totalmente fluorado que, por ejemplo para alquilo, se deriva de los siguientes radicales -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂, -CF₂-CF₂-CH₂F, -CH(CF₃)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CFH₂)₂, -CH(CFH₂)(CHF₂), -CH(CFH₂)(CF₃), -CH(CFH₂)(CH₃), -CH(CHF₂)(CH₃), -CH(CF₃)(CH₃), -CF(CF₃)₂, -CF(CFH₂)₂, -CF(CFH₂)(CHF₂), -CF(CFH₂)(CF₃), -CF(CFH₂)(CH₃), -CF(CHF₂)(CH₃), -CF(CHF₂)(CH₃), así como las otras posibles combinaciones para butilo, pentilo y hexilo que, al igual que propilo, también pueden estar ramificados,

para alquileo, por ejemplo de los siguientes radicales $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ oder $-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{F}$, así como las otras posibles combinaciones para propileno, butileno, pentileno y hexileno, que también pueden estar ramificadas,

y para cicloalquilo, por ejemplo, de los radicales

5



así como de los anillo mayores análogos ciclopentilo y ciclohexilo.

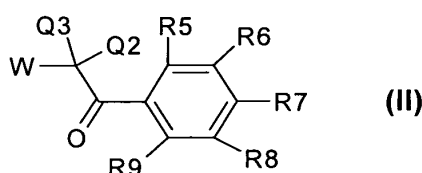
Por el término "halógeno" se entiende flúor, cloro, bromo o yodo, se prefieren flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

- 10 Las expresiones arriba descritas también se pueden combinar de forma arbitraria tal como sucede, por ejemplo, en $-(\text{alquilen } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-O-alquilen } (\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{14})$.

- 15 Grupos funcionales de los compuestos intermedios utilizados, por ejemplo grupos amino o carboxilo en el compuesto de la fórmula I pueden estar enmascarados en este caso por grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados para las funciones amino son, por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloilo, así como el grupo protector tritilo o tosilo. Grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos. Los grupos protectores pueden ser introducidos y separados por técnicas bien conocidas o aquí descritas (véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª edición, Wiley-Interscience, o Kocienski, P.J., Protecting Groups (2004) 3ª ed., editorial Thieme). La expresión grupo protector puede comprender también correspondientes grupos protectores unidos a polímeros. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según procedimientos bien conocidos o según procedimientos aquí descritos.
- 20

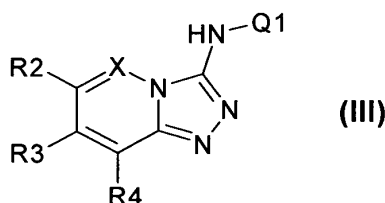
La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, que se caracteriza por que

- 25 a) compuesto de la fórmula II



en donde R5, R6, R7, R8, R9, Q2 y Q3 están definidos como en la fórmula I y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III,

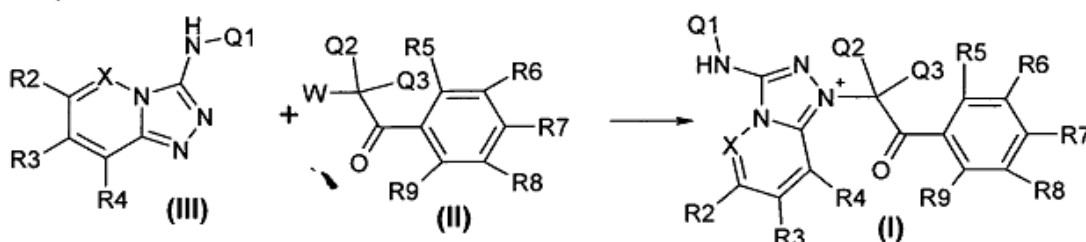
representa cloruro,



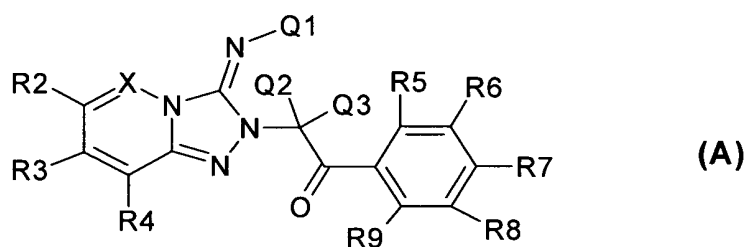
- 30 en donde X, R2, R3 y R4 están definidos como en la fórmula I, con o sin adición de bases, en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o

- b) el compuesto de la fórmula I, preparado según el procedimiento a), se aísla en forma libre o se libera a partir de sales fisiológicamente incompatibles, o en el caso de la presencia de grupos de carácter ácido o básico, se transforma en sales fisiológicamente compatibles, o
- 5 c) un compuesto de la fórmula I, preparado según el procedimiento a), o un precursor adecuado de la fórmula I que, en virtud de su estructura química, se manifiesta en formas enantiómeras o diastereoisómeras, se separa en los enantiómeros o diastereoisómeros puros mediante formación de sales con ácidos o bases puros en cuanto a los enantiómeros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización mediante compuestos quirales puros en cuanto a los enantiómeros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros obtenidos con ello y disociación de los grupos auxiliares quirales.
- 10 La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I según el Esquema 1.

Esquema 1:

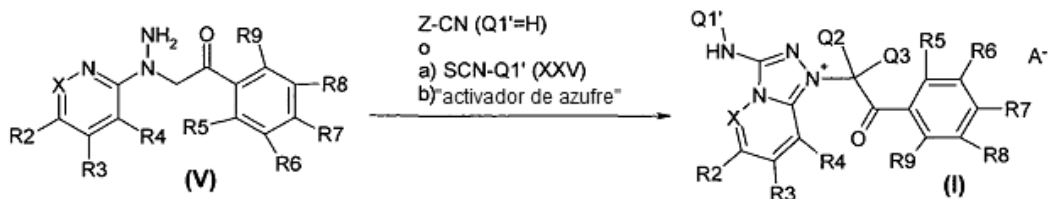


- Los precursores II y III, en donde III se presenta eventualmente en forma de una sal, se hacen reaccionar en este caso, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada de 40°C a 60°C, de manera ventajosa cuando III se presenta en forma de sal, en presencia de una base, preferiblemente una base de Hünig, en un disolvente, preferiblemente dimetilformamida (DMF) o dioxano, para dar el compuesto de la fórmula I. Los radicales X, A⁻, Q1, Q2, Q3, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 están definidos como en la fórmula I, W corresponde a un grupo lábil bueno tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, preferiblemente bromuro o mesilato.
- 15 Las triazolopiridazinas (A) 2-sustituidas, eventualmente formadas bajo estas condiciones de reacción en función del modelo de sustitución en diferentes proporciones, se pueden separar por cromatografía o mediante cristalización. Es ventajosa la separación a través de gel de sílice con diclorometano-metanol como mezcla de agentes eluyentes.
- 20



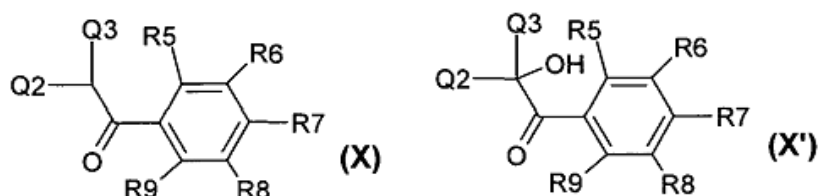
- Hidrazinas del tipo de la fórmula V pueden ciclarse con componentes ciano del tipo Z-CN, formándose selectivamente los compuestos catiónicos 1-sustituidos del tipo de la fórmula I con Q1 igual a hidrógeno.
- 25 Alternativamente, las hidrazinas del tipo de la fórmula V se pueden ciclar selectivamente con isotiocianatos SCN-Q1' del tipo de la fórmula XXV para formar los compuestos de la fórmula I catiónicos 1-sustituidos, en donde la tiourea formada de modo intermedio se puede ciclar con un "activador de azufre" tal como cloruro de tosilo, una carbodiimida, éster etílico del ácido bromoacético u óxido de mercurio, para formar compuestos del tipo de la fórmula I. En este caso, los radicales, X, A⁻, Q1, Q2, Q3, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 tienen los significados arriba indicados y Q' corresponde a Q1 o a un grupo protector tal como Fmoc (fluoren-9-il-metiloxycarbonilo), que después del cierre del anillo se puede disociar de nuevo, de modo que se vuelven accesibles compuestos con Q1 igual a hidrógeno.
- 30

Esquema 2:



Compuestos de la fórmula II se pueden adquirir en el comercio o se pueden obtener según procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo partiendo de las correspondientes acetofenonas X o X' (véase, por ejemplo: Phosphorus and Sulfur and the Related Elements (1985), 25(3), 357 o Tetrahedron Letters (1984), 25(34), 3715). Los compuestos del tipo de la fórmula X, bien conocidos y adquiribles en el comercio o sintetizables en numerosas variaciones estructurales, se pueden funcionalizar, por ejemplo, en el grupo acetilo, entre otros con cloro elemental, bromo, derivados de tribromuro tales como tribromuro de fenil-trimetilamonio, 1,3-diclorodimetilhidantoína, N-cloro- o N-bromo-succinimida. Compuestos del tipo de la fórmula X' se pueden transformar, por ejemplo, con cloruro de mesilo o tosilo en los compuestos del tipo II.

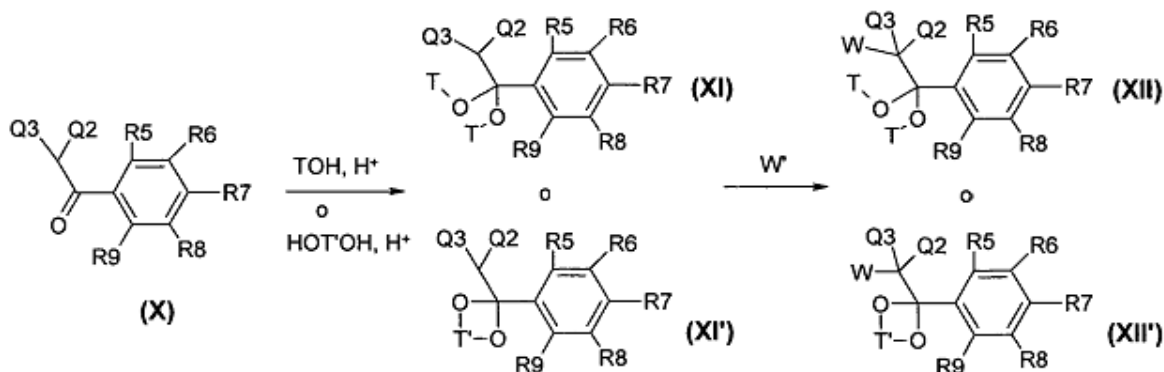
Esquema 3:



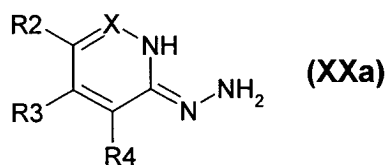
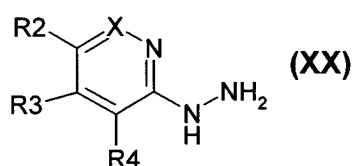
Para determinados radicales R5 a R9 puede ser más favorable transformar las cetonas del tipo X primero en los cetales del tipo XI u XI' que luego se pueden funcionalizar, preferiblemente bromar, de manera muy selectiva en el grupo metilo para dar los compuestos del tipo XII y, después de la descetalización con ácidos adecuados, conducen asimismo a compuestos del tipo II.

Los sustituyentes en los Esquemas 3 y 4 están definidos en este caso como arriba, T corresponde a un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), mientras que T' representa etileno, propileno o butileno, W' corresponde a un compuesto reactivo tal como tribromuro de fenil-trimetilamonio, N-bromo- o N-cloro-succinimida.

Esquema 4:

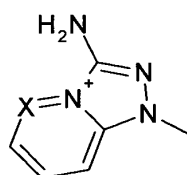
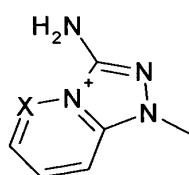
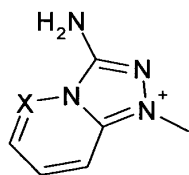


Compuestos de la fórmula III se pueden adquirir en el comercio o se pueden obtener según procedimientos conocidos por la bibliografía. Como precursores se adecúan en este caso compuestos del tipo XX que, en presencia de bromociano, clorociano o cianuro de tosilo, se pueden ciclar para dar compuestos del tipo III y que también pueden presentarse en la forma tautómera del tipo XXa.

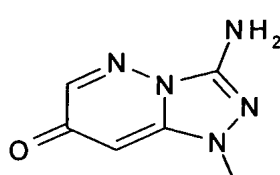
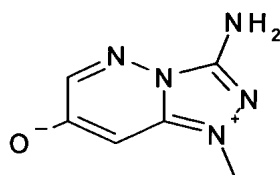


El compuesto de la fórmula XX tal como piridazin-3-il-hidrazina y el compuesto de la fórmula XXa tal como [2H-piridazin-(3E)-iliden]-hidrazina son formas tautómeras. Cuando en lo que sigue sólo se utiliza una grafía, esto significa que también se divulga conjuntamente la otra forma tautómera.

- 5 El compuesto de la fórmula I puede prepararse también en formas mesómeras que se derivan de las siguientes fórmulas parciales de la fórmula I.



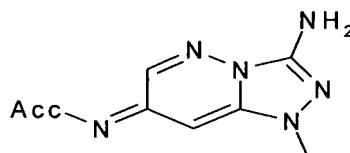
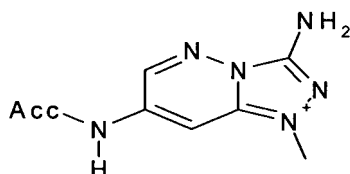
El compuesto de la fórmula I puede prepararse también en otras formas mesómeras que se derivan de las siguientes fórmulas parciales de la fórmula I, cuando, por ejemplo, X representa CH y R2 representa OH:



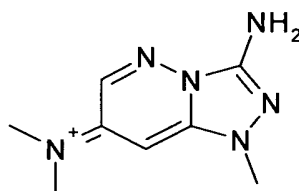
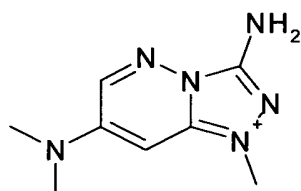
10

También es posible que el compuesto de la fórmula I forme una sal interna, dado que, por ejemplo, el radical Q1, cuando representa $-C(O)-O-CH_3$ o $-C(O)-CH_3$, en virtud de su efecto acidificante, posibilita la formación de una sal interna. Por lo tanto, se obtiene entonces un compuesto neutro hacia el exterior que no requiere de ion conjugado "A⁻" alguno. Esto sucede también con el nitrógeno, en este caso la sal interna se puede transponer, a diferencia de la forma ya descrita, en la forma neutra. Acc es aceptor tal como carbonilo o también CH_2CF_3

15



Otras formas mesómeras resultan cuando el nitrógeno no puede estabilizarse mediante desprotonación.

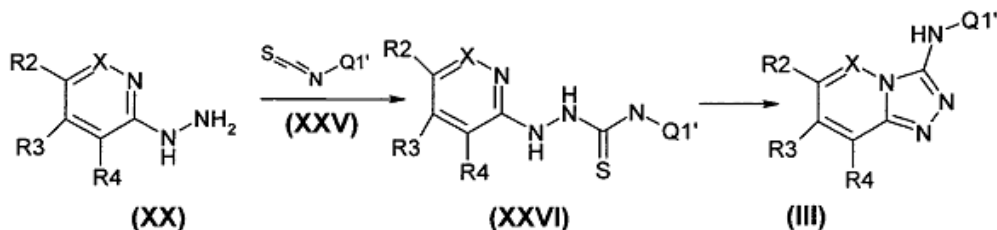


20 Cuando en esta solicitud sólo se utiliza una grafía, esto significa que también se divulgan las otras formas mesómeras.

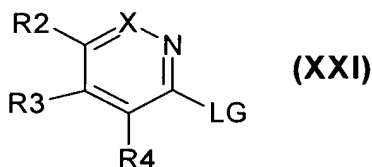
Alternativamente, compuestos del tipo XX se pueden hacer reaccionar también con isotiocianatos del tipo XXV para dar las tioureas del tipo XXVI. Estas últimas se pueden transformar, después de la activación del azufre, por ejemplo

con éster etílico del ácido bromoacético, una carbodiimida, cloruro de tosilo u óxido de mercurio, en compuestos del tipo de la fórmula III. En este caso, los radicales X, R2, R3 y R4 tienen el significado arriba indicado y Q1' corresponde a Q1 o a un grupo protector tal como Fmoc (fluoren-9-il-metiloxycarbonilo) que, después del cierre del anillo, puede ser de nuevo disociado, de modo que se puede acceder a compuestos con Q1 igual a hidrógeno.

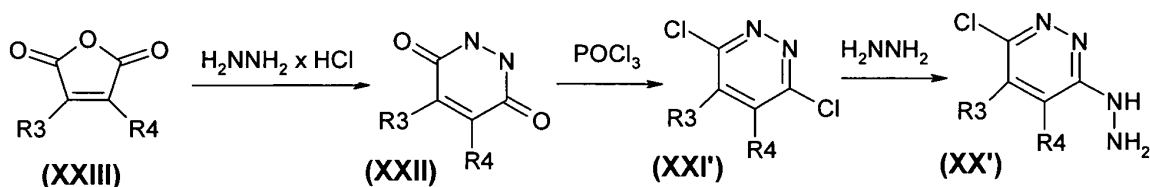
Esquema 5:



Compuestos del tipo XX se pueden obtener mediante la incorporación de hidrazina en compuestos del tipo XXI que se pueden adquirir en el comercio con los más diversos patrones de sustitución. En este caso, los radicales X, R2, R3 y R4 tienen el significado arriba indicado y LG representa un grupo lábil bueno tal como flúor, cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato o nonaflato.



Un acceso a los compuestos de cloro del tipo XXI' con X igual a nitrógeno y R2 igual a cloro, lo representa, por ejemplo, la reacción de anhídridos del ácido maleico del tipo XXIII con hidrocloreuro de hidrazina para dar los compuestos del tipo XXII, seguido de la reacción con oxicloruro de fósforo para dar dicloruro XXI' y con hidrazina para dar los compuestos del tipo XX' con R2 igual a cloro.



Un compuesto de la fórmula I, preparado según el Esquema 1, o un precursor adecuado de la fórmula I que, en virtud de su estructura química, se manifiesta en formas enantiómeras, puede separarse mediante formación de sales con ácidos o bases puros en cuanto a los enantiómeros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización mediante compuestos quirales puros en cuanto a los enantiómeros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros obtenidos con ello y disociación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros (procedimiento c), o el compuesto de la fórmula I, preparado según el Esquema 1, puede aislarse en forma libre o, en el caso de la presencia de grupos de carácter ácido o básico, puede transformarse en sales fisiológicamente compatibles (procedimiento b).

Productos de carácter ácido o básico del compuesto de la fórmula I pueden existir en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o hidrocloreuros, sulfatos, hemisulfatos, metilsulfatos, p-toluenosulfatos, todos los posibles fosfatos, así como sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleatos o palmoatos.

La preparación de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I capaces de formar sales, incluidas sus formas estereoisómeras, según la etapa b) del procedimiento se efectúa de una manera conocida per se. Si los compuestos de la fórmula I contienen una funcionalidad ácido, entonces se pueden formar sales de metales alcalinos, alcalinotérreos o de amonio eventualmente sustituidas, con reactivos de carácter básico tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcoholatos, así como amoniaco, o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos

de carácter básico, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Grupos de carácter básico de los compuestos de fórmula I forman con ácidos sales por adición de ácidos. Para ello entran en consideración ácidos tanto inorgánicos como orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-brombencenosulfónico, ciclohexilamidosulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

En la etapa c), el compuesto de fórmula I, en la medida en que se presente como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o resulte en la síntesis elegida en forma de mezclas de los mismos, se puede separar en los estereoisómeros puros, ya sea mediante cromatografía en un material de soporte eventualmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formación de sales, puede llevarse a cabo también una cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas formadas con una base o ácido ópticamente activo como adyuvante. En calidad de fases estacionarias quirales para la separación cromatográfica de capa fina o en columna de enantiómeros se adecuan, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificados (las denominadas fases Pirkle), así como hidratos de carbono de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para fines analíticos, después de una correspondiente derivatización, conocida por el experto en la materia, son aplicables también métodos de cromatografía de gases en fases estacionarias quirales. Para la separación en enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, con una base ópticamente activa, por lo general disponible comercialmente, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina se forman las sales diastereoméricas de diferente solubilidad, se aísla el componente menos soluble en forma de un sólido, el diastereómero más fácilmente soluble se separa de las aguas madres y a partir de las sales diastereoméricas así obtenidas se obtienen los enantiómeros puros. En principio de la misma manera los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo de carácter básico tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos tales como ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, así como ácido (+)- y (-)-mandélico se pueden transformar en los enantiómeros puros. También compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina se pueden transformar, con aminoácidos puros en cuanto a los enantiómeros, correspondientemente activados o eventualmente N-protegidos, en los ésteres o amidas correspondientes, o a la inversa, ácidos carboxílicos quirales con aminoácidos carboxi-protegidos, puros en cuanto a los enantiómeros, se pueden transformar en las amidas, o con ácidos hidroxicarboxílicos puros en cuanto a los enantiómeros tal como ácido láctico, se pueden transformar en los correspondientes ésteres quirales. Acto seguido, la quiralidad del residuo aminoácido o del residuo alcohol introducido en forma pura en cuanto a los enantiómeros puede utilizarse para la separación de los isómeros efectuando una separación de los diastereoisómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía en fases estacionarias adecuadas y separando luego de nuevo la parte de la molécula quiral mediante métodos adecuados.

Además, en el caso de algunos de los compuestos de acuerdo con la invención resulta la posibilidad de emplear, para la preparación de las estructuras básicas, productos de partida puros en cuanto a los diastereómeros o puros en cuanto a los enantiómeros. Con ello también se pueden utilizar procedimientos distintos o simplificados para purificar los productos finales. Estos productos se prepararon antes puros en cuanto a los enantiómeros o puros en cuanto a los diastereómeros según procedimientos conocidos por la bibliografía. Esto puede significar, en particular, que en la síntesis de las estructuras básicas pasan a emplearse procedimientos enantioselectivos o bien se lleva a cabo una separación en los enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa de síntesis anterior y no sólo en la fase de los productos finales. Del mismo modo, se puede conseguir una simplificación de las separaciones, procediendo en dos etapas o en varias etapas.

La invención también se refiere a medicamentos, que se caracterizan por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o de una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula I y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I, junto con un soporte, aditivo y/u otros principios activos y coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

En virtud de las propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención se adecuan, por ejemplo, para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que se pueden tratar mediante una inhibición del receptor activado por proteasa 1 (PAR1). Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se adecuan tanto para un tratamiento profiláctico como para un uso terapéutico en el hombre. Son adecuados tanto para un tratamiento agudo como para una terapia a largo plazo. Los compuestos de fórmulas I se pueden emplear en pacientes que padecen trastornos del bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o enfermedades inflamatorias.

A ellas pertenecen el infarto de miocardio, la angina de pecho y todas las otras formas de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, eventos embólicos o trombóticos causados por arritmias cardíacas, eventos cardiovasculares tales como restenosis después de revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de stent y operaciones de baipás. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en todas las intervenciones que

conduzcan a un contacto de la sangre con superficies extrañas tal como en pacientes de diálisis y en pacientes con catéteres permanentes. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de articulación de rodilla y cadera.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros eventos intravasculares asociados con la inflamación. Además, compuestos de la fórmula I son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico, y sus consecuencias. Trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) han sido implicados en mecanismos que conducen al crecimiento de tumores y a metástasis de tumores, así como en enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones tales como la artritis reumatoide y la artrosis. Los compuestos de la fórmula I se adecuan para ralentizar o prevenir este tipo de procesos.

Otras indicaciones para el empleo de los compuestos de la fórmula I son cambios fibróticos en el pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS) y del ojo tales como depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Compuestos de la fórmula I son también adecuados para la prevención y/o el tratamiento de cicatrices.

La aplicación de los medicamentos de acuerdo con la invención puede tener lugar, por ejemplo, por vía oral, por inhalación, rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se da preferencia a la administración oral. También es posible un revestimiento de stents con compuestos de la fórmula I y otras superficies que entran en contacto con la sangre en el cuerpo.

La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento, que se caracteriza por que se lleva al menos un compuesto de fórmula I con un soporte farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y, eventualmente, otras sustancias activas, aditivos o adyuvantes adecuados, a una forma de dosificación adecuada.

Formas de preparados sólidas o galénicas adecuadas son, por ejemplo, granulados, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados de liberación retardada de la sustancia activa, en cuya preparación encuentran aplicación coadyuvantes habituales tales como sustancias de soporte, disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes de expansión, agentes deslizantes o lubricantes, saborizantes, edulcorantes y solubilizantes. Como coadyuvantes utilizados con frecuencia se deben mencionar carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monovalentes o polivalentes tales como glicerol.

Preferiblemente, los preparados farmacéuticos se producen y administran en unidades de dosificación, conteniendo cada una de las unidades como componente activo una determinada dosis del compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, pero preferiblemente de aproximadamente 50 mg a 300 mg, y en el caso de disoluciones de inyección en forma de ampolla, de hasta aproximadamente 300 mg, pero preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg están indicadas, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a 500 mg. Bajo determinadas circunstancias, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto por administración única en forma de una unidad de dosificación única o bien de varias unidades de dosificación más pequeñas como por administración múltiple de dosis divididas a determinados intervalos.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse tanto como monoterapia como en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias de acción profibrinolítica, hipotensores sanguíneos, reguladores del azúcar en sangre, agentes hipolipemiantes y antiarrítmicos. Como inhibidores de la agregación plaquetaria entran en consideración con ello inhibidores de ciclooxygenasa 1 tales como aspirina, antagonistas de P2Y₁₂ irreversibles tales como clopidogrel o prasugrel, antagonistas de P2Y₁₂ reversibles tales como cangrelor o AZD6140 y antagonistas de tromboxano A₂/prostaglandina H₂ tales como terutroban. Por ejemplo, se pudieron mostrar efectos aditivos del bloqueo de PAR1, en combinación con el bloqueo de P2Y₁₂ (Eur. Heart J.2007 28, Suplemento de Resumen 188).

Ejemplos

Los productos finales se caracterizaron, por norma general, mediante un método cromatográfico con detección ultravioleta y por espectroscopía de masas (acoplamiento LCUV/ESI-MS) así como ¹H-RMN. Los compuestos se describen mediante el dato del tiempo de retención correspondiente en la corriente de iones (LCMS-rt) y de la correspondiente señal [M+H]⁺ en el caso de ionización positiva en el espectro de masas correspondiente. Si no se

pueden obtener señales de masa $[M+H]^+$, se indicaron alternativamente los datos de ^1H -RMN. Las abreviaturas utilizadas se explican o bien corresponden a las convenciones habituales.

Las separaciones en gel de sílice se llevaron a cabo manualmente (cromatografía de resolución instantánea) o sustentadas mediante sistemas de cartuchos semi-automáticos tales como Companion (CombiFlash) o Flashmaster II (cromatografía de Jones). En la medida en que no se indique lo contrario, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo en gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano, diclorometano/etanol o diclorometano/metanol como eluyente.

La separación por evaporación de disolventes tuvo lugar, por norma general, a presión reducida a 35 °C hasta 45 °C en el evaporador rotatorio y se escribe con “concentrada”, “concentrada por rotación”, “llevada a sequedad”, “liberada de disolvente”, “disolvente separado o bien retirado”, o expresiones similares.

Los análisis LCUV/MS se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones:

Método A (= Met-a)

15	Sistema:	Sistema HPLC Agilent 1100 acoplado a 1100 LC/MSD
	Columna:	YMC J'shere ODS H80 20 x 2,1 mm, material de empaquetamiento 4 µm
	Agente eluyente:	ACN:H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)
	Gradiente:	4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)
	Ionización:	ESI ⁺

Método B (= Met-b)

20	Sistema:	Sistema HPLC Agilent 1200 acoplado a 6120 LC/MS
	Columna:	Luna C18, 10 x 2,0 mm, material de empaquetamiento 3 µm
	Agente eluyente:	ACN:H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1,1 ml/min)
	Gradiente:	7:93 (0 min) → 95:5 (1 min) → 95:5 (1,45 min) → 7:93 (1,5 min)
	Ionización:	ESI ⁺

Método C (= Met-c)

25	Sistema:	Sistema HPLC Agilent 1200 acoplado a 6120 LC/MS
	Columna:	Luna C18, 10 x 2,0 mm, material de empaquetamiento 3 µm
	Agente eluyente:	ACN:H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1,1 ml/min)
	Gradiente:	1:99 (0 min) → 7:93 (0,3 min) → 95:5 (1,3 min) → 95:5 (1,75 min) → 1:99 (1,8 min)
	Ionización:	ESI ⁺

30 Método D (= Met-d)

35	Sistema:	Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
	Columna:	Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm, 2,5 µm
	Agente eluyente:	ACN + TFA al 0,05% : H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1,3 ml/min), 40°C
	Gradiente:	5:95 (0 min) → 5:95 (0,3 min) → 95:5 (3,5 min) → 95:5 (4 min)
	Ionización:	ESI ⁺

Método E (= Met-e)

40	Sistema:	Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
	Columna:	Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm, 2,5 µm
	Agente eluyente:	ACN + TFA al 0,05% : H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1,7 ml/min), 40°C
	Gradiente:	5:95 (0 min) → 5:95 (0,2 min) → 95:5 (2,4 min) → 95:5 (3,2 min) → 5:95 (3,3 min) → 5:95 (4,0 min)
	Ionización:	ESI ⁺

Método F (= Met-f)

45	Sistema:	Waters: bomba 1525, 996 PDA, LCT classic TOF-MS
	Columna:	YMC J'shere 33 x 2 mm, 4 µm
	Agente eluyente:	ACN + TFA al 0,05% : H ₂ O + TFA al 0,05% (caudal 1,3 ml/min), 40°C

Gradiente: 5:95 (0 min) → 5:95 (2,5 min) → 95:5 (3 min)
 Ionización: ESI⁺

La HPLC preparativa de fase inversa con gel de sílice (RP) se llevó a cabo con los siguientes métodos:

Método A, método estándar cuando en el texto no se menciona otro

- 5 Columna: Merck (Darmstadt, Alemania) Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm
 Agente eluyente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)
 Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Método B

- 10 Columna: Merck Purosphere® RP18 25 x 250 mm, 10 µm
 Agente eluyente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)
 Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

Método C

- 15 Columna: Agilent Prep-C18, 30 x 250 mm, 10 µm
 Agente eluyente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 75 ml/min)
 Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min) → 10:90 (15,5 min) → 10:90 (17,5 min)

- 20 Las reacciones tuvieron lugar en sistemas de aparatos de reacción estándares tales como matraz de una sola boca o matraz de múltiples bocas, los cuales, a menos que se indique lo contrario, tenían un volumen, adecuado a las necesidades, de 5 ml a 2000 ml y, en función de los requisitos, estaban equipados con septo, tapón, refrigerador, agitador u otros objetos del equipo. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones tuvieron lugar bajo argón como gas protector y se agitaron con agitadores magnéticos. Reacciones de microondas se llevaron a cabo en el optimizador de Emrys de Personal Chemistry en recipientes adaptados a las necesidades, de una capacidad de 0,5 a 10 ml.

- 25 Los disolventes tales como diclorometano, etanol, dimetilformamida, metanol, isopropanol y similares se compraron como disolventes “secos”, y se emplearon también de esta forma en las reacciones, sin que esto se mencione en cada caso explícitamente.

Abreviaturas utilizadas:

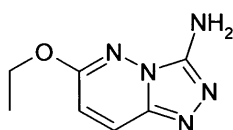
- | | | |
|----|---------------|--|
| | abs. | absoluto |
| | ACN | acetonitrilo |
| 30 | Boc | terc.-butoxicarbonilo |
| | Ej. | ejemplo |
| | DMC | diclorometano |
| | DIPEA | N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig) |
| | DMF | dimetilformamida |
| 35 | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | EE | éster etílico del ácido acético |
| | eq. | equivalente |
| | EtOH | etanol |
| | h | hora(s) |
| 40 | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | Base de Hünig | N,N-diisopropil-N-etilamina |
| | LCMS-rt | tiempo de retención del compuesto en la corriente de iones de la cromatografía líquida |
| | LCUV/MS | cromatografía líquida espectroscopía ultravioleta/de masas |
| | NMP | 1-metil-2-pirrolidona |
| 45 | MeOH | metanol |
| | MtB-éter | terc.-butil-metiléter |
| | MW | microondas |
| | RF | reflujo |
| | TA | temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) |
| 50 | rt | tiempo de retención |
| | TEA | triethylamina |

TFA ácido trifluoroacético
THF tetrahidrofurano
TOTU tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Síntesis de los componentes de la mitad oeste:

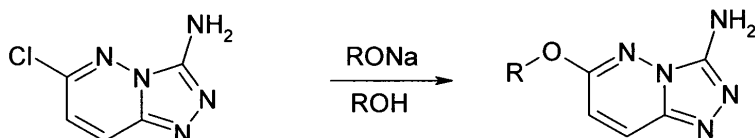
5 W1.001

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



10 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001a, 616 mg) se disolvió en etanol absoluto (40 ml) y se mezcló en porciones con etilato de sodio sólido (990 mg). Después de agitar durante 2 h a 55°C, se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 709 mg de producto bruto del compuesto deseado con una pureza suficiente.
LCMS-rt: 0,51 min [M+H]⁺: 180,1 (Met-a)

Análogamente se sintetizaron:

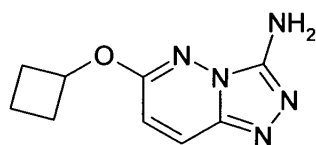


15 W2.001a

Número	R	LCMS-rt	[M+H] ⁺	Observación:
W1.002	metil-	0,22	166,1 (Met-a)	W2.001a (100 mg); disolución de metilato de sodio; producto: 95 mg
W1.003		0,69	194,1 (Met-a)	W2.001a (100 mg); disolución de isopropilato de sodio; producto 84 mg

W1.004

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

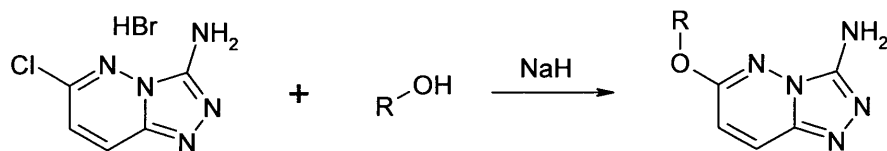


20 Ciclobutanol (2,43 ml) se dispuso bajo agitación a TA y se enfrió con un baño de hielo hasta aproximadamente 0°C. A continuación, se mezcló en porciones con hidruro de sodio (146 mg). La suspensión obtenida en este caso se calentó durante 30 min hasta 55°C y se mezcló en porciones con hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001, 200 mg), suspendido en ciclobutanol (5 ml). Después de agitar durante 1,5 h a 55°C, se dejó reposar durante una noche a TA y, a continuación, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la separación por

filtración del agente de secado, se llevaron en vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 136 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

LCMS-rt: 0,82 min $[M+H]^+$: 206,2 (Met-a)

Análogamente se prepararon los siguientes elementos:

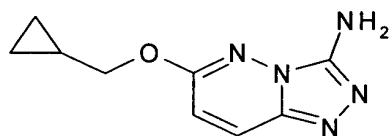


5

Número	R	LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.005		0,89 min	242,1 (Met-a)	W2.001a (100 mg) empleado disuelto en NMP; producto bruto purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice con gradientes de diclorometano/metanol; producto: 48 mg
W1.006		0,95 min	234,1 (Met-a)	W2.001 (200 mg); producto bruto purificado a través de HPLC preparativa (Met-A); producto: 47 mg (sal de TFA)
W1.007		0,88 min	220,1 (Met-a)	W2.001 (463 mg); producto bruto purificado a través de HPLC preparativa (Met-A); producto: 15 mg (sal de TFA)
W1.008		0,92 min	222,1 (Met-a)	W2.001a (194 mg) empleado suspendido en mezcla a base de 10 ml de DMF y 5 ml de 3-pentanol; producto bruto purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice con gradientes de diclorometano/metanol; producto: 155 mg

W1.009

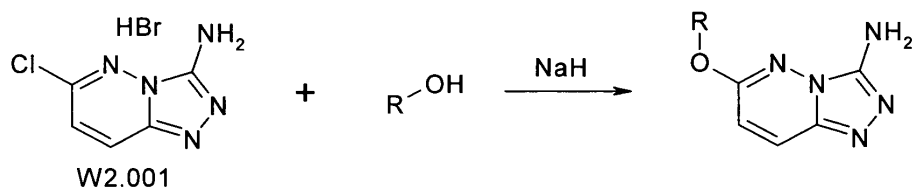
6-ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



10 Ciclopropilmetanol (2,64 ml) se dispuso en DMF (35 ml), se mezcló bajo argón con hidruro de sodio (795 mg) y se agitó durante 1 h a 40°C. A continuación, se añadió gota a gota hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 1,66 g), disueltos en DMF (35 ml). Después de 1 h, se mezcló con agua y se extrajo con agitación cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se mezcló triturando con MtB-éter, se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 720 mg del compuesto del título.

15 LCMS-rt: 0,80 min $[M+H]^+$: 206,1 (Met-f)

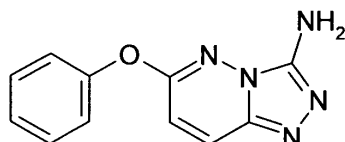
Análogamente, se prepararon los siguientes elementos:



Número	R	LCMS-RT [min]	[M+H] ⁺	Observación:
W1.010		0,91	208,2 (Met-a)	W2.001 (1,75 g); agitado durante 1,5 h a 45°C; producto: 820 mg
W1.011		0,63	254,1 (Met-a)	W2.001 (2,5 g); producto bruto purificado a través de un cartucho de gel de sílice (120 g, gradiente; diclorometano/metanol 0-20 % en 60 min); producto: 1,08 g
W1.012		0,52	210,1 (Met-a)	W2.001 (2,5 g); producto bruto purificado a través de un cartucho de gel de sílice (40 g, gradiente; diclorometano/metanol 0-20 % en 60 min); producto: 1,04 g

W1.013

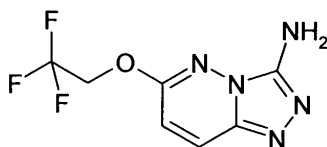
6-fenoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 5 Hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 200 mg) se dispuso de forma disuelta en NMP (4 ml). Después se incorporó a TA fenolato de sodio (185 mg). Después de agitar durante una hora a TA, para la compleción de la reacción se calentó durante 2 h hasta 55°C. A continuación, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron en vacío a sequedad. El producto bruto se purificó a través de gel de sílice
- 10 con un gradiente de diclorometano/metanol. Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
LCMS-rt: 0,80 min [M+H]⁺: 228,1 (Met-a)

W1.014

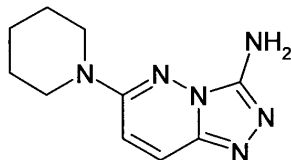
6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 15 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml), hidruro de sodio (86 mg) e hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001, 100 mg) se hicieron reaccionar de manera correspondiente a W1.004. Se obtuvieron 87 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
LCMS-rt: 0,68 min [M+H]⁺: 234,1 (Met-a)

W1.020

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



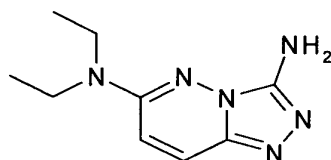
- 5 Hidrobromouro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 100 mg) se dispuso en agua (1 ml) y se mezcló, bajo agitación, con piperidina (260 μ l). Después, se calentó a reflujo durante 1 h y, después del enfriamiento, se liberó del disolvente. A continuación, se mezcló con agua, y el sólido formado en este caso se filtró con succión y se secó. Las aguas madres se dejaron llegar a sequedad y se mezclaron con un poco de agua. El sólido obtenido en este caso se filtró con succión y se secó. El filtrado se extrajo entonces tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la separación por filtración del agente de secado,
- 10 del compuesto del título. LCMS-rt: 0,77 min $[M+H]^+$: 219,1 (Met-a)

Análogamente se preparó:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.021		0,55 min	221,1 (Met-a)	W2.001 (150 mg); 5 h a reflujo; producto bruto seco mezclado con agua y extraído directamente con DCM. Producto: 81 mg

W1.022

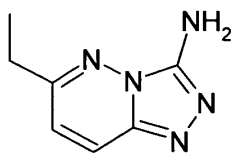
N*6*,N*6*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,6-diamin



- 15 Hidrobromouro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 150 mg) se dispuso en agua (5 ml) y se mezcló con agitación con dietilamina (814 μ l). Después, se calentó a reflujo durante 16 h y, a continuación, se añadió dietilamina adicional (407 μ l). Después de otras 12 h a reflujo, se liberó de disolvente, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la separación por filtración del agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 67 mg del compuesto del título.
- 20 LCMS-rt: 0,72 min $[M+H]^+$: 207,1 (Met-a)

W1.025

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

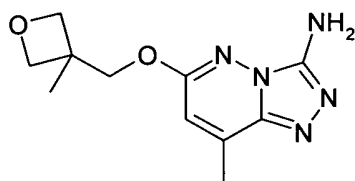


Hidrocloreto de (6-etil-piridazin-3-il)-hidrazina (2 g) se dispuso en una mezcla a base de etanol (30 ml) y agua (6 ml) bajo agitación a TA. Después se añadió gota a gota cuidadosamente bromociano (2,4 g disueltos en 7,5 ml de etanol y 1,5 ml de agua). Después de una hora de agitación a TA, se dejó reposar durante una noche, y se agitó al día siguiente durante otras 4 horas. Después, se retiró el disolvente y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa (Met-C). Las fracciones de producto limpias se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo, se alcalinizaron con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajeron varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 830 mg del compuesto del título.

- 5 La fase acuosa en carbonato de potasio se liofilizó igualmente, luego se recogió con un poco de agua y se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron otros 180 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,32 min $[M+H]^+$: 164,1 (Met-a)

W1.035

- 15 8-metil-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



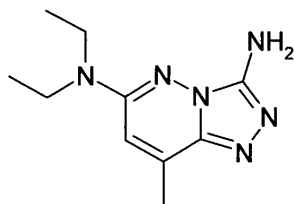
- 20 (3-metil-oxetan-3-il)-metanol (1,74 g) se dispuso en DMF (30 ml), se mezcló bajo argón con hidruro de sodio (408 mg) y se agitó durante 0,5 h a 45°C. A continuación, se añadió hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 1,5 g) en DMF (30 ml) y se añadió un equivalente de la disolución de alcoholato (10 ml). Después de agitar durante 30 min a 45°C, se añadieron otros 0,5 equivalentes de disolución de alcoholato, seguido en cada caso de 0,5 eq. después de otros 30 y 60 min. Después, se mezcló con agua, la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 758 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,49 min $[M+H]^+$: 250,1 (Met-b)

- 25 Análogamente, se preparó:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.037		0,62 min	222,1 (Met-a)	W2.002 (1 g); producto: 605 mg

W1.040

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

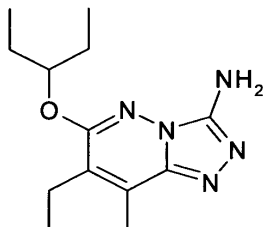


Hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.002; 250 mg) se disolvió en DMF abs. (2 ml) y se mezcló con dietilamina (7 ml). Después, la mezcla de reacción se dispuso en el bloque de calentamiento a 80°C durante 11 días con agitación. Después se retiró el disolvente y el residuo se mezcló con un poco de agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (Met-A), las fracciones de producto limpias se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo, se alcalinizaron con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajeron varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título.

LCMS-RT: 0,70 min [M+H]⁺: 221,2 (Met-b)

W1.071

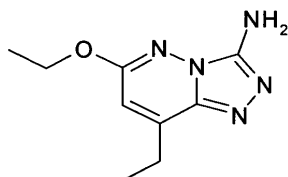
7-etil-6-(1-etil-propoxi)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



3-Pentanol (2,5 ml) se dispuso a TA con agitación. Después se añadió, bajo enfriamiento con hielo, hidruro de sodio (91 mg). Después de agitar durante 2,5 h a 55°C, se añadió gota a gota 6-cloro-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.007; 120 mg), disueltos en 3-pentanol (2 ml) y DMF (4 ml). Después de agitar durante 1 h, se dejó reposar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se combinó con agua y diclorometano y, a continuación, se extrajo todavía tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 126 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,90 min [M+H]⁺: 264,2 (Met-b)

W1.075

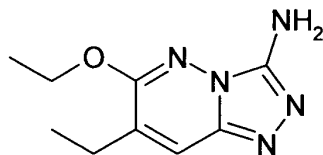
6-etoxi-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



6-cloro-8-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.003; 700 mg) se disolvió con agitación en etanol (100 ml). Después, la mezcla de reacción se mezcló con etilato de sodio (724 mg) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación, se calentó durante 3 h hasta 45°C. Después de retirar el disolvente, el residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 670 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,64 min [M+H]⁺: 208,2 (Met-b)

W1.085

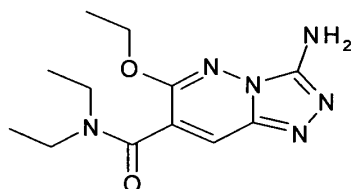
6-etoxi-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 5 Sal trifluoroacetato de 6-cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.011, 82 mg) se hizo reaccionar y se elaboró análogamente a W1.075. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,69 min $[M+H]^+$: 208,2 (Met-b)

W1.100

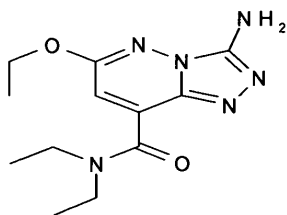
Dietilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico



- 10 Dietilamida del ácido 3-amino-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxílico (W2.019, 50 mg) se dispuso en etanol (5 ml) y, con agitación, se mezcló con etilato de sodio (28 mg). Después de agitar durante 7 h a TA y de dejar reposar durante una noche, el disolvente se retiró y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,00 min $[M+H]^+$: 279,2 (Met-b)
- 15

W1.101

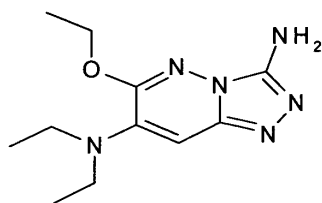
Dietilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico



- 20 Dietilamida del ácido 3-amino-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-carboxílico (W2.020, 50 mg) se preparó análogamente a W1.100. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,04 min $[M+H]^+$: 279,2 (Met-b)

W1.102

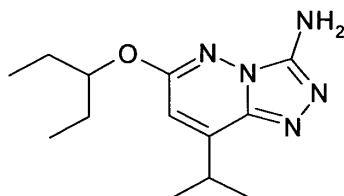
6-etoxi-N*7*,N*7*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina



- 5 6-cloro-N*7*,N*7*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina (W2.021, 38 mg) se dispuso en etanol (7 ml) y se mezcló con etilato de sodio (24 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se agitó entonces todavía durante 2 h a 45°C. A continuación, se llevó a sequedad, y el residuo se mezcló con agua, se extrajo tres veces con EE y las fases reunidas en EE se secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto que era lo suficientemente limpio para la siguiente reacción.
LCMS-rt: 1,13 min [M+H]⁺: 251,2 (Met-a)

W1.107

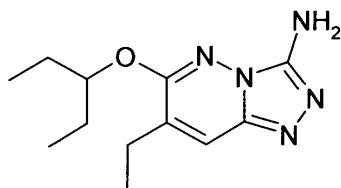
6-(1-etil-propoxi)-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 10 6-cloro-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.009, 80 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W1.071. El producto bruto se purificó entonces a través de HPLC preparativa (Met-A), las fracciones de producto limpias se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo, se alcalinizaron con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajeron varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
15 secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,91 min [M+H]⁺: 264,2 (Met-b)

W1.112

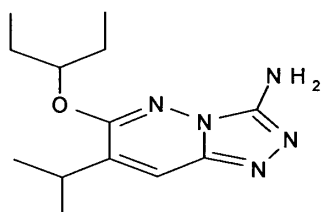
7-etil-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 20 6-cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.011, 150 mg) se hizo reaccionar, se trató y purificó análogamente a W1.107. Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,87 min [M+H]⁺: 250,2 (Met-b)

W1.113

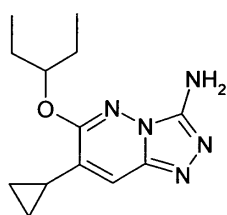
6-(1-etil-propoxi)-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



6-cloro-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.013, 100 mg) se hizo reaccionar y se trató de manera análoga a W1.071. Se obtuvieron 132 mg del compuesto del título que todavía estaba impurificado con algo de DMF. LCMS-rt: 0,90 min $[M+H]^+$: 264,2 (Met-b)

5 W1.114

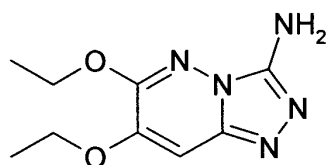
7-ciclopropil-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



6-cloro-7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.012, 100 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W1.071. Se obtuvieron 116 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,87 min $[M+H]^+$: 262,2 (Met-b)

W1.125

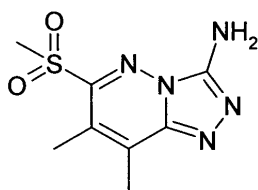
6,7-dietoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



15 (5,6-dietoxi-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.120; 50 mg) se dispuso, bajo agitación a TA, en una mezcla a base de etanol (3,5 ml) y agua (0,75 ml). Después se añadió gota a gota con cuidado bromociano (55 mg, disueltos en 0,75 ml de etanol y 0,15 ml de agua). Después de agitar durante 7 h, se dejó reposar durante una noche. Después se añadieron otros 2 equivalentes de bromociano, disueltos en 0,75 ml de etanol y 0,15 ml de agua, y se agitó todavía durante otras 2 h a TA y luego durante 8 h a 55°C. Después del enfriamiento, el disolvente se retiró y el residuo se mezcló con agua. Después de haber alcalinizado con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto limpias se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo, se alcalinizaron con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajeron cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 36 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,54 min $[M+H]^+$: 224,2 (Met-b)

W1.130

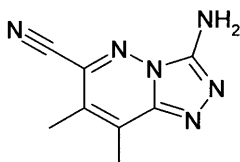
6-metanosulfonil-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 5 Hidrobromuro de 6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.006; 1,0 g) y sulfinato de sodio (916 mg) se disolvieron en DMF (6 ml) y se agitaron en el microondas a 150°C durante 45 min. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 0,33 min [M+H]⁺: 242,1 (Met-b)

W1.135

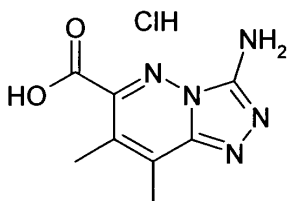
3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carbonitrilo



- 10 6-metanosulfonil-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W1.130; 1,0 g) se disolvió en DMF (30 ml) y se mezcló con cianuro de potasio (405 mg). Después de agitar durante 1 h a 100°C, se llevó a sequedad. El residuo se mezcló agitando en EE y se cromatografió a través de una columna corta de gel de sílice con EE. Las fracciones se concentraron por evaporación rotatoria. Se obtuvieron 560 mg del compuesto del título.
LCMS-rt: 0,27 min [M+H]⁺: 189,1 (Met-b)

15 W1.140

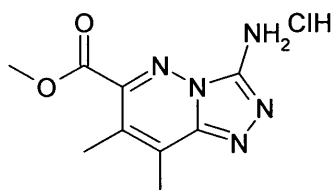
Hidrocloreto del ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico



- 20 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carbonitrilo (W1.135; 600 mg) se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y se mantuvo a reflujo durante 5 h. A continuación, se retiró el ácido clorhídrico, el residuo se recogió con agua y se liofilizó. Se obtuvieron 790 mg del compuesto del título que era de suficiente pureza para la subsiguiente reacción.
LCMS-rt: 0,19 min [M+H]⁺: 189,1 (Met-c)

W1.145

Hidrocloreto de éster metílico del ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-carboxílico



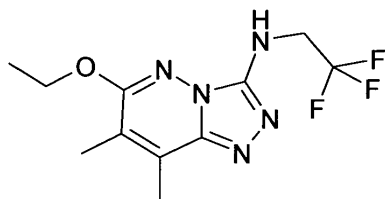
25

Hidrocloreto del ácido 3-amino-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-carboxílico (W1.140; 780 mg) se disolvió en metanol (40 ml) y lentamente se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,9 ml), y luego se agitó a 65°C. Después de 2,5 h, se llevó a sequedad, y el residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 24 g, gradiente de diclorometano/metanol de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 602 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,37 min

5 $[M+H]^+$: 222,1 (Met-b)

W1.165

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



(6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-(2,2,2-trifluoroetil)-amina (W2.150; 330 mg) se dispuso en etanol (25 ml) y se mezcló con etilato de sodio (90 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50°C y luego se añadió etilato de sodio adicional (10 mg) y se continuó agitando durante 3 h a 50°C. Después de reposar durante la noche, se mezcló con agua y se llevó a sequedad. El residuo se recogió en EE y se lavó tres veces con agua. La fase en EE se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se obtuvieron 340 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,82 min

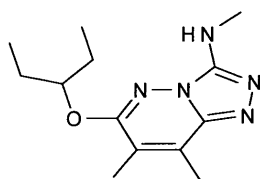
$[M+H]^+$: 290,2 (Met-b)

15 Análogamente se prepararon:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.166		0,75 min	248,2 (Met-b)	W2.166; 690 mg; producto: 508 mg
W1.168		0,78 min	250,2 (Met-b)	W2.168; 78 mg; producto: 57 mg
W1.169		0,71 min	222,2 (Met-b)	W2.169; 50 mg; producto: 27 mg
W1.170		0,49 min	208,2 (Met-b)	W2.170; 105 mg; producto: 70 mg

W1.175

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



- 5 3-pentanol (1,2 ml) se dispuso a TA bajo agitación. Después se añadió, bajo enfriamiento con hielo, hidruro de sodio (77 mg). Después de agitar durante 3 h a 55°C, se añadió gota a gota (6-cloro-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil-amina (W2.169; 50 mg), disueltos en 3-pentanol (1 ml) y DMF (2 ml). Después de agitar durante 2 h, se dejó reposar durante la noche a TA, la mezcla de reacción se combinó con agua y diclorometano y, a continuación, se extrajo todavía tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,86 min $[M+H]^+$: 264,2 (Met-b)

Análogamente a W1.130 se preparó:

W1.190		0,43 min	256,0 (Met-b)	W2.169 7,08 g; producto: 4,84 g
--------	--	----------	---------------	---------------------------------

- 10 Análogamente a W1.135 se preparó:

W1.200		0,39 min	203,1 (Met-b)	W1.190 4,83 g; producto: 3,50 g
--------	--	----------	---------------	---------------------------------

Análogamente a W1.140 se preparó:

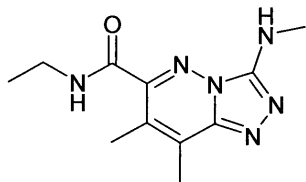
W1.210		0,23 min	222,1 (Met-c)	W1.200 3,50 g; producto: 5,27 g
--------	--	----------	---------------	---------------------------------

Análogamente a W1.145 se preparó:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.219		0,29 min	222,1 (Met-b)	W1.210 2,77 g; producto: 2,56 g

W1.250

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



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

LCMS-rt: 0,81 min

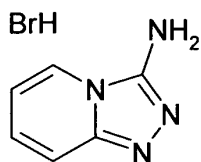
$[M+H]^+$: 249,1 (Met-b)

- 10 Análogamente se preparó:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
W1.251		0,14 min	235,1 (Met-b)	W1.219: 770 mg; dimetilamina (5+2 eq.; 2 M en THF); producto: 542 mg

W1.300

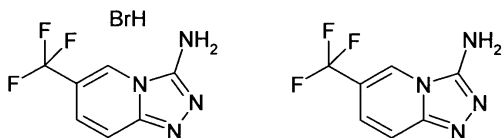
Hidrobromuro de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilamina



- 15 2-hidrazinpiridina (654 mg) se disolvió bajo agitación a TA en una mezcla a base de EtOH y agua (7,5 / 1,5 ml). A continuación, se añadió gota a gota, bajo agitación, con disolución de bromociano (666 mg en una mezcla a base de EtOH/agua 1,5 / 0,3 ml). Después de agitar durante 6 h a TA, el disolvente se retiró, el residuo se recogió en agua y se liofilizó. Se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,15 min $[M+H]^+$: 135,3 (Met-a)

W1.301

- 20 Hidrobromuro de 6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilamina y 6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilamina



5-(trifluorometil)pirid-2-ilhidrazina (500 mg) se disolvió a TA en una mezcla a base de EtOH /agua (7,5 / 1,5 ml) bajo agitación. Después, se añadió lentamente y con cuidado una disolución de bromociano (314 mg disueltos en EtOH / agua 0,75 / 0,15 ml) en el espacio de 30 min. Después de agitar durante 3 h a TA, el precipitado se filtró con succión y se secó en alto vacío (bomba de aceite). Se obtuvieron 329 mg de hidrobromuro de 6-trifluorometil-

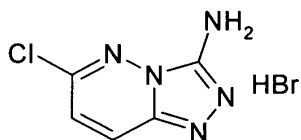
Las aguas madres se llevaron a sequedad y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones limpias, con contenido en producto, se reunieron, se liberaron de ACN y el residuo acuoso se alcalinizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Después, se extrajo tres veces con EE, y las fases en EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 110 mg de trifluorometil-

LCMS-rt: 0,54 min $[M+H]^+$: 203,1 (Met-a)

W2.

W2.001

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

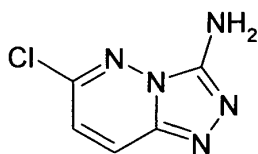


3-cloropiridazin-6-il)-hidrazina (5 g) se disolvió con agitación a TA en una mezcla a base de EtOH (90 ml) y agua (36 ml). Después se añadió cuidadosamente, gota a gota, una disolución de bromociano 5 M (13 ml en acetonitrilo). Después de agitar durante 4,5 h, se dejó reposar durante una noche y al día siguiente se añadió, con agitación, una disolución de bromociano 5 M adicional (3 ml en acetonitrilo). Después de agitar durante otras 4 h, el precipitado resultante se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 6,1 g del compuesto del título. Las aguas madres se mezclaron con MtB-éter, y el precipitado formado en este caso se filtró con succión y se secó, de modo que se obtuvieron otros 1,5 g del compuesto del título.

LCMS-rt: 0,24 min $[M+H]^+$: 170,1 (Met-a)

W2.001a

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



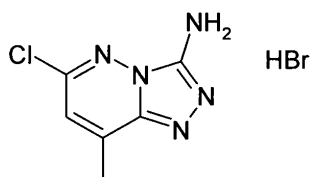
Hidrobromuro de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (W2.001; 1,1 g) se recogió con mucho agua y se alcalinizó con disolución saturada de carbonato de potasio. El precipitado que resulta en este caso se filtró con succión y se secó (388 mg).

La extracción durante varias veces de las aguas madres con diclorometano, el secado de las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, la filtración y concentración proporcionaron, en total, otros 228 mg de producto.

LCMS-rt: 0,24 min $[M+H]^+$: 170,1 (Met-a)

W2.002

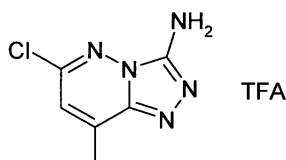
Hidrobromuro de 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 5 (6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.002; 4,6 g) se dispuso en EtOH (330 ml) y agua (70 ml) con agitación a TA. Después, se añadió lentamente gota a gota, a TA, bromociano en una mezcla a base de EtOH (170 ml) y agua (30 ml). Después de agitar durante 6 h a TA, se dejó reposar durante la noche. Después, se llevó a sequedad, y el residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de DCM/metanol de 0-10% en 30 min). Se obtuvieron 7,3 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 0,17 min $[M+H]^+$: 184,1 (Met-b)

W2.002b

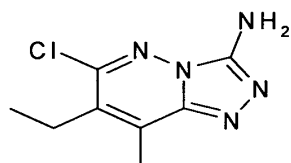
Sal del ácido 6-cloro-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina-trifluoroacético



- 10
15 (6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.002; 432 mg) se dispuso bajo agitación a TA en una mezcla a base de etanol (15 ml) y agua (3 ml). Después, se añadió gota a gota con cuidado bromociano (581 mg, disueltos en 7 ml de EtOH y 1,5 ml de agua). Después de agitar durante 2 h, se dejó reposar durante la noche. Después, se agitó todavía durante otras 4 h a TA y luego durante 2 h a 50°C. Después del enfriamiento a lo largo de la noche, el disolvente se retiró y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto limpias se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío y se liofilizaron. Se obtuvieron 158 mg del compuesto del título.
LCMS-rt: 0,44 min $[M+H]^+$: 184,1 (Met-a)

W2.007

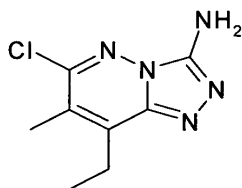
6-cloro-7-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



- 20
25 (6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.007; 340 mg) se disolvió bajo agitación a TA en etanol/agua (10/2 ml). Después se añadió gota a gota, con cuidado, bromociano (386 mg, disueltos en 5 ml de etanol y 1 ml de agua). Después de agitar durante 5 h a TA, se dejó reposar durante una noche y entonces se retiró el disolvente y el residuo se mezcló con agua. Después de alcalinizar con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 385 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,62 min $[M+H]^+$: 212,1 (Met-b)

W2.008

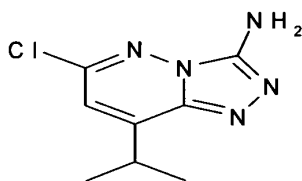
6-cloro-8-etil-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Sal del ácido (6-cloro-4-etil-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético (W3.008; 340 mg) se dispuso a TA y bajo agitación en una mezcla a base de EtOH (12 ml) y agua (2 ml). Después se añadió gota a gota, con cuidado, bromociano (240 mg, disueltos en 3 ml de EtOH y 1 ml de agua, y se agitó durante 8 horas. Después de reposar durante una noche, se añadieron 0,5 eq. de disolución de bromociano y se agitó de nuevo durante 4.5 a TA y, a continuación, durante 2 h a 55°C. Después de reposar durante una noche, el disolvente se retiró y el residuo se mezcló con agua. Después de alcalinizar con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 270 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,54 min [M+H]⁺: 212,1 (Met-b)

W2.009

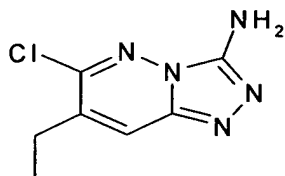
6-cloro-8-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Sal del ácido (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético (W3.009; 258 mg) se dispuso a TA bajo agitación en etanol/agua (6/1 ml). Después se añadió cuidadosamente gota a gota bromociano (182 mg, disueltos en una mezcla a base de 1,5 ml de EtOH y 0,5 ml de agua). Después de agitar durante 5 horas, se dejó reposar durante una noche, se añadió todavía 1 eq. de la disolución de bromociano y se agitó a lo largo del día. Después de reposar durante la noche, el disolvente se retiró y el residuo se mezcló con agua. Después de haber alcalinizado con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración, el agente de secado se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 180 mg del compuesto del título con una pureza suficiente. LCMS-rt: 0,65 min [M+H]⁺: 212,1 (Met-b)
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 6,98 (1 H), 6,63 (2 H), 3,37 (1 H), 1,35 (6 H)

W2.011

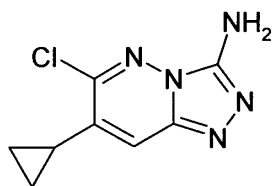
6-cloro-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



Sal del ácido (6-cloro-5-etil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético (W3.011; 169 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W2.009. Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título con una pureza suficiente. LCMS-rt: 0,33 min [M+H]⁺: 198,1 (Met-b)

W2.012

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

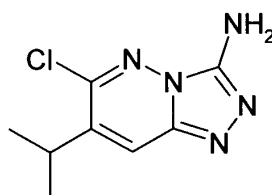


Sal del ácido (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético (W3.012; 400 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W2.008, añadiéndose no obstante, en lugar de 0,5, otro equivalente de disolución de bromociano. Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título con una pureza suficiente.

5 LCMS-rt: 0,45 min $[M+H]^+$: 210,1 (Met-b)

W2.013

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



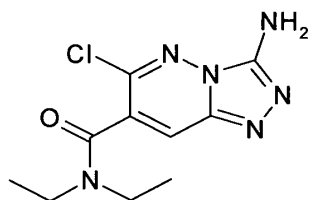
Sal del ácido (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético (W3.013; 400 mg) se dispuso a TA bajo agitación en etanol/agua (6/1 ml). Después se añadió gota a gota, con cuidado, bromociano (353 mg, disueltos en una mezcla a base de 1 ml de EtOH y 0,5 ml de agua). Después de agitar durante 5 horas, se dejó reposar durante una noche y se agitó durante otro día. Después de reposar durante la noche, el disolvente se retiró y el residuo se mezcló con agua. Después de haber alcalinizado con disolución saturada de carbonato de potasio, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título con una pureza suficiente.

10 LCMS-rt: 0,65 min $[M+H]^+$: 212,1 (Met-b)

$^1\text{H-MRN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,97 (1 H), 6,61 (2 H), 3,11 (1 H), 1,25 (6 H)

W2.019

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

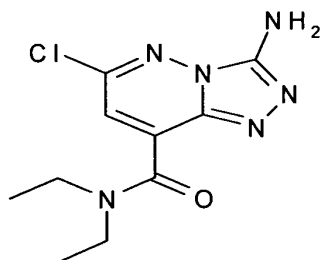


Dietilamida del ácido 3-cloro-6-hidrazina-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético (W3.019; 390 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W2.007. Se obtuvieron 285 mg del compuesto del título con una pureza suficiente.

25 LCMS-rt: 0,94 min $[M+H]^+$: 269,1 (Met-a)

W2.020

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

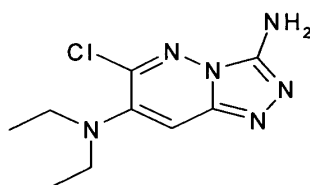


Dietilamida del ácido 6-cloro-3-hidrazina-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético (W3.020; 320 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W2.007. Se obtuvieron 222 mg del compuesto del título con una pureza suficiente.

5 LCMS-rt: 0,93 min [M+H]⁺: 269,1 (Met-a)

W2.021

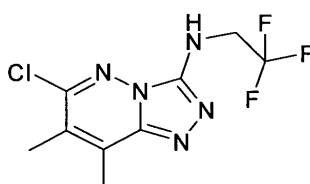
6-cloro-N⁷*, N⁷*-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,7-diamina



10 (3-cloro-6-hidrazina-piridazin-4-il)-dietil-amina (W3.021; 215 mg) se hizo reaccionar análogamente a W2.007, y se retiró la mezcla de disolventes. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto limpias en cada caso se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo, se ajustaron a pH 9 con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajeron cinco veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 94 mg del compuesto del título con una pureza suficiente. LCMS-rt: 1,04 min [M+H]⁺: 241,1 (Met-a)

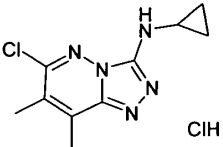
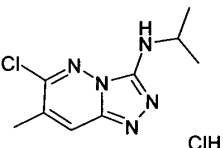
15 W2.150

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



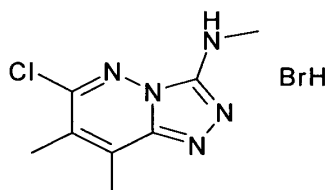
20 N*-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (W3.150; 400 mg) se disolvió en oxiclورو de fósforo (10 ml) y, bajo agitación, se calentaron hasta 80°C. Después de agitar durante 7 h a 80°C, se dejó reposar durante una noche y luego se retiró el oxiclورو de fósforo. El residuo se disolvió en agua/DCM, se ajustó a pH 9 con hidrógeno-carbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM, los extractos reunidos se lavaron con disolución saturada de sal común, se secaron sobre carbonato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 330 mg del compuesto del título.
 25 LCMS-rt: 0,83 min [M+H]⁺: 280,1 (Met-b)

Análogamente a W2.169 se prepararon:

Número		LCMS-rt	[M+H] ⁺	Observación:
W2.166		0,64 min	238,1 (Met-b)	W3.166 830 mg; purificación a través de HPLC (Met-D); producto: 690 mg
W2.168		0,68 min	226,1 (Met-b)	W3.168 140 mg; purificación a través de HPLC (Met-D); producto: 82 mg

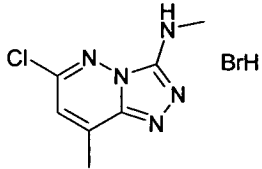
W2.169

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



- 10 N'-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-metil-tiourea (W3.169; 11,25 g) se disolvió en etanol (400 ml), se mezcló con éster etílico del ácido bromoacético (5,57 ml) y se mantuvo a reflujo bajo la exclusión de la humedad. Después de 2 h, se retiró el disolvente y el residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de DCM/metanol de 0-10% en 60 min) . Se obtuvieron 10,9 g del compuesto del título. LCMS-Rt: 0,35 min [M+H]⁺: 212,1 (Met-b)

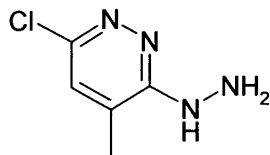
Análogamente a W2.169 se preparó:

Número		LCMS-rt	[M+H] ⁺	Observación:
W2.170		0,24 min	198,1 (Met-b)	W3.170 7,74 g; producto: 7,93 g

W3

15 W3.002

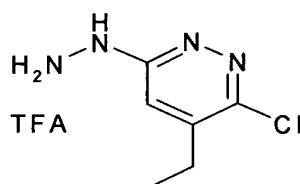
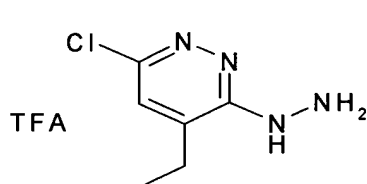
(6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina



Sintetizada análogamente al documento US 4.578.464
 LCMS-rt: 0,21 min $[M+H]^+$: 159,1 (Met-a)

5 W3.003 y W3.011

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



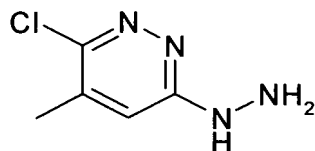
10 3,6-dicloro-4-etil-piridazina (W4.003, 2 x 2,4 g) se repartió en 2 recipientes de microondas y en cada caso se combinó con una mezcla a base de monohidrato de hidrazina (6 ml) y dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en el microondas durante 1 h a 130°C. A continuación, los contenidos de los dos recipientes se reunieron en un matraz redondo y se llevaron a sequedad. El residuo se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. El proceso de tratamiento se repitió todavía dos veces. El residuo, así obtenido, se separó mediante HPLC preparativa (Método A, pero gradiente de 100% de agua + TFA al 0,05% → 15% de acetonitrilo/85% de agua + TFA al 0,05% en 25 min). Las fracciones de producto limpias en cada caso se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío y se liofilizaron. Se obtuvieron 1,35 g de (6-cloro-4-etil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de trifluoroacetato y 3,96 g de (6-cloro-5-etil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de trifluoroacetato,

20 (6-cloro-4-etil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de trifluoroacetato, W3.003
 LCMS-rt: 0,20 min $[M+H]^+$: 173,1 (Met-C)

(6-cloro-5-etil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de trifluoroacetato, W3.011
 LCMS-rt: 0,13 min $[M+H]^+$: 173,1 (Met-b)

W3.005

(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina

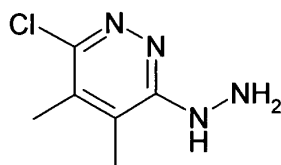


25

Sintetizada análogamente al documento US 4.578.464
 LCMS-rt: 0,26 min $[M+H]^+$: 159,1 (Met-a)

W3.006

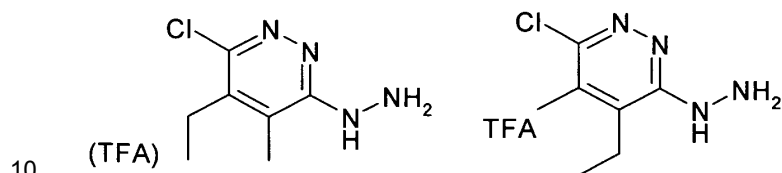
(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina



- 5 3,6-dicloro-4,5-dimetil-piridazina (W4.006; 29,0 g) se mezclaron con 160 ml de disolución de monohidrato de hidrazina (160 ml) y se calentaron durante 4 h a 90°C bajo agitación. La mezcla de reacción se combinó con agua y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvieron 27,2 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,15 min $[M+H]^+$: 173,1 (Met-b)

W3.007 y W3.008

(6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (también como sal TFA) y sal del ácido (6-cloro-4-etil-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético



3,6-dicloro-4-etil-5-metil-piridazina (W4.007; 1 g) se dispuso en dioxano (8 ml) bajo la adición de monohidrato de hidrazina (2 ml) en un recipiente microondas a TA. Después, la mezcla de reacción se mantuvo en el microondas durante 1 h a 140°C. Al reposar durante una noche, resultó un precipitado que se filtró con succión, lavó y secó. Se obtuvieron 345 mg de (6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de base libre.

- 15 Las aguas madres se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-F). Las fracciones de producto limpias en cada caso se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío y se liofilizaron. Se obtuvieron 340 mg de sal del ácido 6-cloro-4-etil-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético y 239 mg de (6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de trifluoroacetato. (6-cloro-5-etil-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina-sal del ácido trifluoroacético, W3.007.

- 20 LCMS-rt: 0,25 min $[M+H]^+$: 187,1 (Met-b)

Sal del ácido 6-cloro-4-etil-5-metil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético, W3.008

LCMS-rt: 0,22 min $[M+H]^+$: 187,1 (Met-b)

W3.009 y W3.013

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



- 30 3,6-dicloro-4-isopropil-piridazina (W4.009; 2,3 g) se hizo reaccionar análogamente a W3.007 y, a continuación, se llevó a sequedad. Después de cromatografía preparativa (Met-F) se obtuvieron 260 mg de sal del ácido (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético y 2,16 g de sal del ácido (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético.

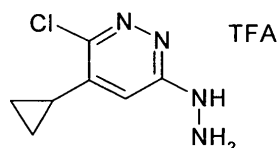
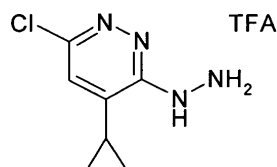
Sal del ácido (6-cloro-4-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético, W3.009

LCMS-rt: 0,20 min $[M+H]^+$: 187,1 (Met-b)

Sal del ácido (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético W3.012
LCMS-rt: 0,34 min $[M+H]^+$: 187,1 (Met-b)

5 W3.010 y W3.012

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

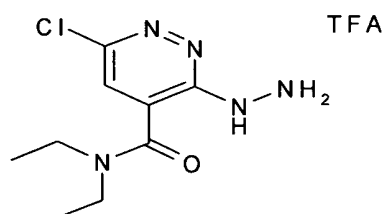
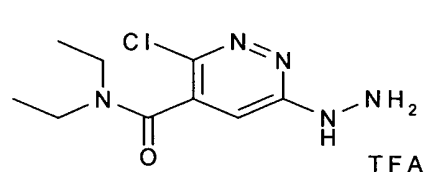


10 3,6-dicloro-4-ciclopropil-piridazina (W4.010; 1,4 g) se hizo reaccionar análogamente a W3.007 y, a continuación, se llevó a sequedad. Después de cromatografía preparativa (Met-F) se obtuvieron 805 mg de sal del ácido (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético y 708 mg de (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina. Sal del ácido (6-cloro-4-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético, W3.010
LCMS-rt: 0,15 min $[M+H]^+$: 185,1 (Met-b)

15 Sal del ácido (6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)-hidrazina-trifluoroacético, W3.012
LCMS-rt: 0,22 min $[M+H]^+$: 185,1 (Met-b)

W3.019 y W3.020

Dietilamida del ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético y dietilamida del ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético



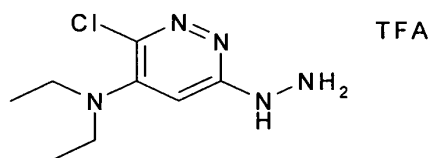
20 Dietilamida del ácido 3,6-dicloro-piridazina-4-carboxílico (W4.019; 18 g) se suspendió en agua (60 ml) y se mezcló con monohidrato de hidrazina (2,8 ml). Después de agitar durante 1 h a 60°C, se calentó durante 2 h hasta 100°C. Después de enfriar hasta TA, se mezcló con DCM y se extrajo cuatro veces con DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-C).
25 Las fracciones limpias, con contenido en producto, se reunieron en cada caso, se liberaron de ACN y se liofilizaron. Se obtuvieron 910 mg de dietilamida del ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético y 560 mg de dietilamida del ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético.

Dietilamida del ácido 3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético
LCMS-rt: 0,79 min $[M+H]^+$: 244,1 (Met-a)

30 Dietilamida del ácido 6-cloro-3-hidrazino-piridazin-4-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético
LCMS-rt: 0,68 min $[M+H]^+$: 244,1 (Met-a)

W3.021

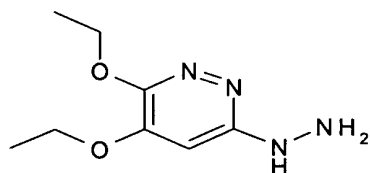
Sal del ácido (3-cloro-6-hidrazino-piridazin-4-il)-dietil-amina-trifluoroacético



(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-dietil-amina (W4.021; 500 mg) se dispuso bajo agitación en dioxano (20 ml) y se mezcló con hidrato de hidrazina (0,65 ml). Después, se calentó primero durante 2 h a 80°C y luego durante 3 h a reflujo. Después de dejar reposar a lo largo del fin de semana, se calentó durante otras 48 h a reflujo y después del enfriamiento se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones limpias con contenido en producto se reunieron en cada caso, se liberaron de ACN, se basificaron con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego se extrajeron cinco veces con EE y cinco veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se aislaron 118 mg de precursor y 220 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,24 min $[M+H]^+$: 220,1 (Met-a)

W3.120

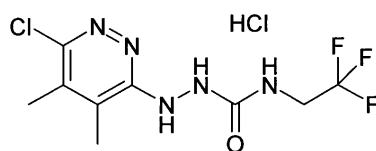
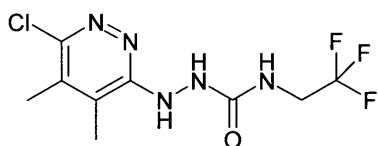
(5,6-dietoxi-piridazin-3-il)-hidrazina



N-(5,6-dietoxi-piridazin-3-il)-N-nitro-amina (W4.120; 114 mg) se disolvió en ácido acético (5 ml) y bajo enfriamiento con hielo y agitación entre 10 y 20°C se añadió gota a gota a una mezcla a base de zinc (130 mg) en agua (3 ml). Después, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1 h a TA. Después se alcalinizó con lejía de sosa 10 N, la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM, las fases reunidas en DCM se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones limpias con contenido en producto se reunieron en cada caso, se liberaron de ACN, se basificaron con disolución saturada de carbonato de potasio y luego se extrajeron tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,37 min $[M+H]^+$: 199,2 (Met-b)

W3.150

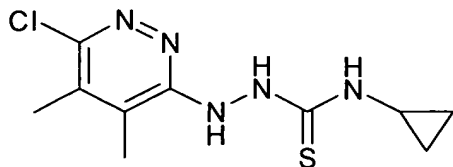
N^{*}-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea e hidrocloreto de N^{*}-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



Cloroformiato de 4-nitrofenilo (750 mg) se disolvió en THF (55 ml), bajo agitación se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (0,3 ml) y se agitó a TA durante 3 h. Luego se añadió (6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006, 620 mg) disuelta en THF (100 ml), seguido de trietilamina (0,7 ml) y se agitó durante 3 h a TA. Después de reposar durante una noche, el precipitado resultante se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 840 mg de la base libre que todavía contenía cantidades claras de hidrocloreto de trietilamina.

Las aguras madres se llevaron a sequedad y se purificaron mediante HPLC preparativa (Met-D). Las fracciones limpias con contenido en producto se reunieron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron otros 400 mg del compuesto del título en forma de hidrocloreto. LCMS-rt: 0,40 min $[M+H]^+$: 298,1 (Met-b)

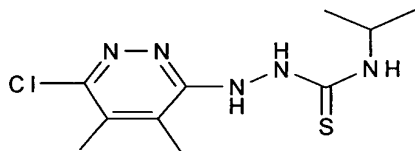
W3.166

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

- 5 (6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006, 540 mg) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y, bajo agitación, se añadió isotiocianato de ciclopropilo (290 μ l). Se agitó durante 7 h a TA y luego se dejó reposar durante una noche. Después se mezcló con dietiléter (50 ml), se agitó durante 3 h, y el precipitado formado se filtró con succión. El precipitado se lavó con éter y se secó en vacío. Se obtuvieron 830 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,62 min $[M+H]^+$: 272,1 (Met-b)

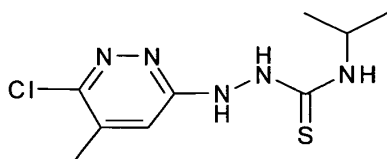
W3.167

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



- 15 6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006, 380 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W3.166 con isotiocianato de isopropilo (235 μ l). Como precipitado se obtuvieron 428 mg. Las aguas madres se llevaron a sequedad y se purificaron sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de DCM/metanol 0-30% en 30 min). Con ello, se obtuvieron otros 119 mg de producto. LCMS-rt: 0,78 min $[M+H]^+$: 274,1 (Met-b)

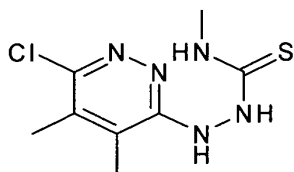
W3.168

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

- 20 (6-cloro-5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina en forma de sal del ácido trifluoroacético (W3.005, 660 mg) se disolvió en DCM (55 ml) y bajo agitación se añadieron isotiocianato de isopropilo (258 μ l) y trietilamina (310 ml). El tratamiento y aislamiento tuvieron lugar análogamente a como se describe en W3.167. En este caso, se aislaron 140 mg del compuesto del título en forma de precipitado. LCMS-rt: 0,81 min $[M+H]^+$: 260,1 (Met-b)

W3. 169

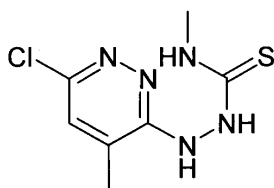
- 25 N^{*}-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-amino-N-metil-tiourea



- 5 (6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.006; 8,00 g) se disolvió en DCM (400 ml) y se mezcló con isotiocianato de metilo (3,39 g). A continuación, se agitó durante 24 h a TA y se dejó reposar a lo largo del fin de semana. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó en el armario de secado a 45°C. Se obtuvieron 11,25 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,29 min $[M+H]^+$: 246,1 (Met-b)

W3.170

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

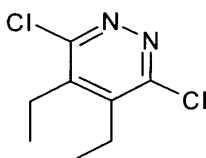
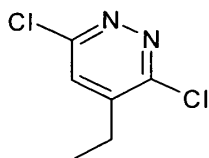


- 10 (6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-hidrazina (W3.002; 5,5 g) se hizo reaccionar y se trató análogamente a W3.169. No obstante, en lugar de un día se agitó durante tres días. Se obtuvieron 7,75 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,20 min $[M+H]^+$: 232,1 (Met-b)

W4

W4.003 y W4.014

3,6-dicloro-4-etil-piridazina y 3,6-dicloro-4,5-dietil-piridazina



- 15 3,6-dicloro-piridazina (10 g), nitrato de plata (5,7 g) y ácido propiónico (7,5 ml) se dispusieron en agua (125 ml) y, a 50°C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (11 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se añadió lentamente una disolución a base de persulfato de amonio (46 g) en agua (125 ml) en el espacio de 20 min. Después de la adición, se calentó durante 30 min hasta 70°C. Después de reposar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se ajustó a pH 7 con disolución de hidróxido de amonio al 25%. Después, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-C). Las fracciones de producto en cada caso limpias se reunieron, se liberaron en vacío de acetonitrilo y se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 6,6 g de 3,6-dicloro-4-etil-piridazina y 3,0 g de 3,6-dicloro-4,5-dietil-piridazina.

3,6-dicloro-4-etil-piridazina, W4.003

LCMS-rt: 0,83 min $[M+H]^+$: 177,1 (Met-b)

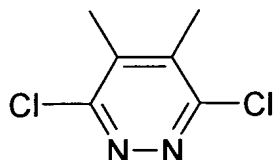
- 30 3,6-dicloro-4,5-dietil-piridazina, W4.014

LCMS-rt: 1,02 min

[M+H]⁺: 205,1 (Met-b)

W4.006

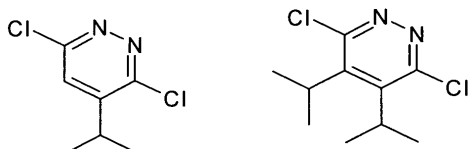
3,6-dicloro-4,5-dimetil-piridazina



- 5 4,5-dimetil-1,2-dihidro-piridazin-3,6-diona (W5.006; 69,7 g) se suspendió en oxiclورو de fósforo (150 ml) y se calentó durante 2 h hasta 80°C. Después del enfriamiento, se añadió a hielo/agua y se ajustó a pH 10 cuidadosamente con NaOH 10 M bajo enfriamiento con hielo. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 78,3 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 0,63 min [M+H]⁺: 177,1 (Met-b)

- 10 W4.009 y W4.015

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



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

15

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

LCMS-rt: 0,96 min

[M+H]⁺: 191,1 (Met-b)

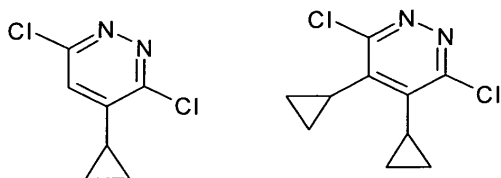
3,6-dicloro-4,5-diisopropil-piridazina, W4.015

LCMS-rt: 1,14 min

[M+H]⁺: 233,1 (Met-b)

- 20 W4.010 y W4.016

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



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

25

3,6-dicloro-4-ciclopropil-piridazina, W4.010

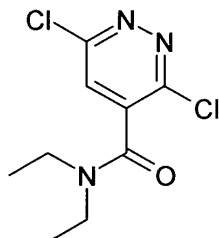
LCMS-rt: 0,87 min

[M+H]⁺: 189,1 (Met-b)

3,6-dicloro-4,5-diciclopropil-piridazina, W4.016
 LCMS-rt: 1,05 min $[M+H]^+$: 229,1 (Met-b)

W4.019

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



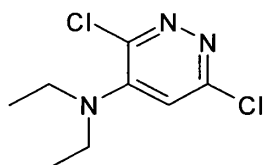
5

Cloruro de 3,6-dicloro-piridazin-4-carbonilo (2,5 g) se dispuso en DCM (25 ml) a TA. Después se añadió lentamente gota a gota, bajo agitación, dietilamina (1,5 ml) pre-disuelta en DCM (5 ml). Después de agitar durante 3 h a TA, se mezcló con agua y se extrajo tres veces frente a DCM. Las fases en DCM reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de n-heptano/EE). Se obtuvieron 1,8 g del compuesto del título.
 LCMS-rt: 0,97 min $[M+H]^+$: 248,1 (Met-a)

10

W4.021

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



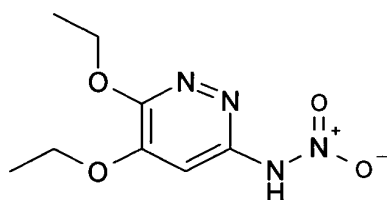
15

3,4,6-tricloropiridazina (2 g) y dietilamina (2,4 ml) se dispusieron en tolueno (10 ml) y se dejaron reposar durante 3 días a TA. Luego se mezcló con agua y EE, y la fase en EE se separó. La fase en EE se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, gradiente de n-heptano/EE 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.
 LCMS-rt: 1,24 min $[M+H]^+$: 248,1 (Met-a)

20

W4.120

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



25

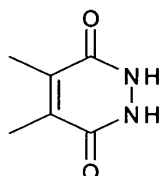
5,6-dietoxi-piridazin-3-ilamina (análogamente a T. Horie en Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1963), 11(9), 1157-67; 160 mg) se dispuso disuelta en ácido sulfúrico concentrado (4 ml) a TA. Después se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 2 ml de una mezcla 1:1 a base de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. Después de 20 min a 0°C, se separó el baño de hielo y se agitó durante 4 h. Después se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadieron otros 0,5 ml de la mezcla de ácidos y se agitó todavía durante una hora a 0°C. Después se mezcló con hielo bajo enfriamiento con hielo. Después de la adición de DCM, las fases se separaron y se extrajeron tres veces con DCM.

Las fases en DCM reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 188 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 0,81 min $[M+H]^+$: 236,2 (Met-b)

W5

W5.006

5 4,5-dimetil-1,2-dihidro-piridazin-3,6-diona

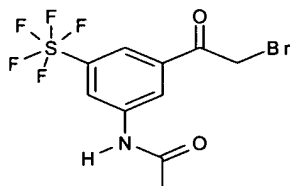


10 Dihidrocloreto de hidrazina (83,6 g) se disolvió en agua (20 ml), se calentó hasta 100°C y, bajo agitación, se incorporó 3,4-dimetil-furan-2,5-diona (100,4 g). Después se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, el precipitado formado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. El residuo se suspendió en EE (2 l), se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 69,7 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,19 min $[M+H]^+$: 141,1 (Met-b)

Síntesis de los componentes de la mitad este

O1.001

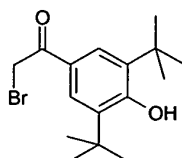
N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida



15 N-[3-acetil-5-(pentafluoroosulfanil)-fenil]-acetamida (859 mg, síntesis, véase el Ejemplo 1) se disolvió en una mezcla a base de metanol (10 ml) y THF (10 ml) y bajo agitación se añadió en porciones tribromouro de fenil-trimetil-ammonio (1,065 g). Después de agitar durante 2 h a TA, se calentó durante otras 3 h hasta 40°C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se añadió a ácido sulfúrico 2 N y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano como agente eluyente. Se obtuvieron 480 mg del compuesto deseado. LCMS-rt: 1,47 min $[M+H]^+$: 382,0 (Met-a)

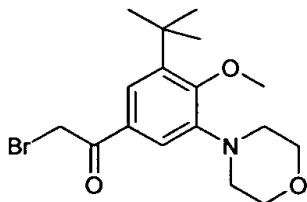
O1.002

2-bromo-1-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (Apollo Scientific)



25 O1.003

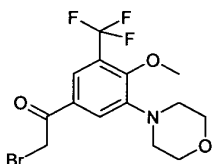
2-bromo-1-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona



Preparada tal como se describe en el documento WO 2004/078721.

O1.004

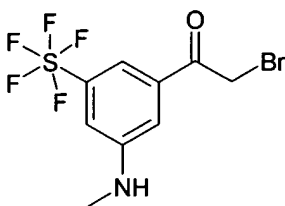
5 2-bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona



10 4-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina (O2.004; 460 mg) se disolvió en una mezcla a base de metanol (1,4 ml) y THF (4 ml), se enfrió hasta 7°C y, bajo agitación, se añadió en porciones tribromuro de fenil-trimetil-amonio (530 mg). Después de agitar durante 3 h a TA, se dejó reposar durante una noche. Después se añadió una disolución acuosa de tiosulfato (0,8 ml; p = 5%) y agua (4 ml), se mezcló con EE y se extrajo tres veces con EE. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla a base de acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml) y, bajo agitación, se mezcló con TFA (0,5 ml). Después de agitar durante 5 h a TA, el disolvente se retiró, el residuo se mezcló con agua, se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre magnesio, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano como agente eluyente. Se obtuvieron 200 mg del compuesto deseado. LCMS-rt: 1,67 min

O1.006

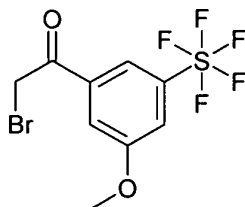
2-bromo-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



20 N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (O1.075; 1,2 g) se mezcló con agua (15 ml), y bajo agitación y enfriamiento con hielo se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (15 ml). Se calentó hasta 80°C y se agitó durante 7 h a esta temperatura. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla a base de disolución de hidróxido de sodio 10 N y EE, y la fase acuosa se extrajo cinco veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto en cada caso limpias se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío, se neutralizaron con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se aislaron 420 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,64 min [M+H]⁺: 354,0 (Met-a)

O1.007

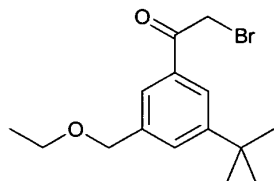
2-bromo-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



- 5 1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O2.007; 1,63 g) se disolvió en THF (150 ml) y, bajo agitación y a TA, se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,2 g). Después de agitar durante 2 h a TA, se mezcló con agua, se neutralizó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con EE. La fase acuosa alcalina se extrajo tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto limpias en cada caso se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío, se neutralizaron con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con EE. Las bases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevó a sequedad en vacío. Se aislaron 1,27 g del compuesto del título.
- 10 LCMS-rt: 1,65 min $[M+H]^+$: 354,9 (Met-b)

O1.008

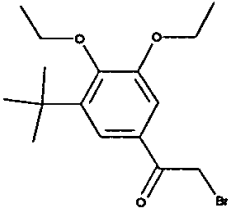
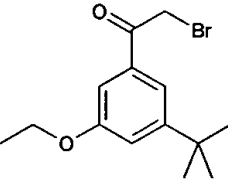
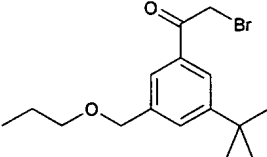
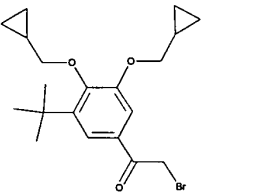
- 15 2-bromo-1-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-etanona



- 20 1-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-etanona (O2.008; 550 mg) se disolvió en metanol/THF (10 ml/10 ml), se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (882 mg) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre DCM (200 ml) y se lavó a fondo una vez con disolución al 5% de tiosulfato de sodio y una vez con agua. Después, la fase en DCM se secó y se concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 566 mg del compuesto del título.
- LCMS-rt: 1,83 min $[M+H]^+$: 313,2 (Met-a)

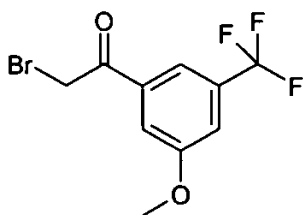
Análogamente se prepararon:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
O1.009		1,92 min	339,2(Met-a)	O2.009; 595 mg; producto: 691 mg

Número		LCMS- rt	[M+H] ⁺	Observación:
O1.010		2,01 min	343,2 (Met-a)	O2.010; 410 mg; producto: 405 mg
O1.011		1,77 min	299,2 (Met-a)	O2.011; 390 mg; en lugar de tiosulfato – añadir disolución al 5% de ácido cítrico; producto: 387 mg
O1.012		1,94 min	327,2 (Met-a)	O2.012; 333 mg; agitada durante 12 h a TA; en lugar de tiosulfato – agitada con disolución al 20% de ácido cítrico durante 1 h; producto: 327 mg
O1.013		2,16 min	395,3 (Met-a)	O2.013; 540 mg; después de disolución de tiosulfato, lavada adicionalmente con disolución al 20% de ácido cítrico; producto: 600 mg

O1.014

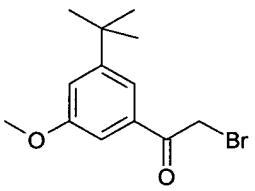
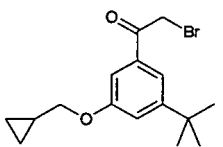
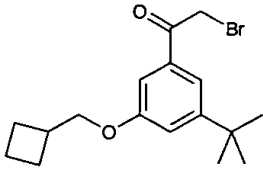
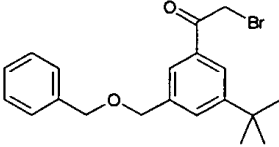
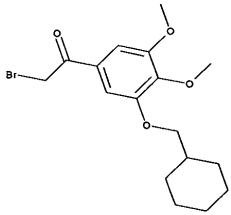
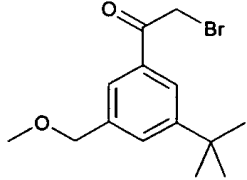
2-bromo-1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona

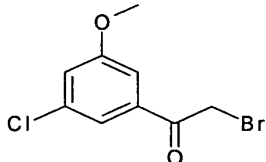


- 5 1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (O2.014, 50 mg) se disolvió en DCM (0,8 ml) y, a TA, se añadió gota a gota a una mezcla a base de bromuro de cobre(II) (102 mg) en EE (1,2 ml). Después de calentar durante 2 h a RF, se dejó reposar durante la noche, después la mezcla de reacción se filtró con succión sobre „Celite“, se lavó bien con EE y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo se recogió con EE y disolución semisaturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego se extrajo dos veces con EE. Las fases en EE reunidas se lavaron con disolución semi-saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto se
- 10 purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones de producto limpias en cada caso se reunieron, se liberaron de acetonitrilo en vacío y se extrajeron tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre

sulfato de sodio y, después de separar por filtración el agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se aislaron 39 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,64 min $[M+H]^+$: 297,0 (Met-a)

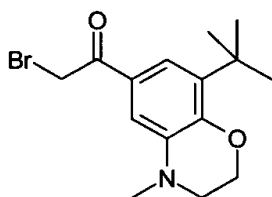
Análogamente a O1.008 se prepararon:

Número		LCMS-rt	$[M+H]^+$	Observación:
O1.015		1,77 min	285,1 (Met-a)	O2.015 880 mg; en lugar de disolución de tiosulfato, añadir disolución al 5% de ácido cítrico; producto: 327 mg
O1.016		1,97 min	325,1 (Met-a)	O2.016 1,02 g; en lugar de disolución de tiosulfato, agitada durante 2 h con disolución al 5% de ácido cítrico; producto: 1,23 g
O1.017		2,14 min	339,2(Met-a)	O2.017: 25 mg; en lugar de disolución de tiosulfato, agitada durante 2 h con disolución al 5% de ácido cítrico; producto: 314 mg
O1.018		2,18 min	389,3(Met-a)	O2.018: 638 mg; en lugar de disolución de tiosulfato, agitada durante 2 h con disolución al 5% de ácido cítrico; producto: 809 mg
O1.019		1,94 min	371,3(Met-a)	O2.019: 360 mg; después de disolución de tiosulfato, lavada adicionalmente con disolución al 20% de ácido cítrico; producto: 261 mg
O1.020		1,72 min	299,1 (Met-a)	O2.020: 1,53 g; después de disolución de tiosulfato, lavada adicionalmente con disolución al 20% de ácido cítrico; producto: 1,04 g

Número		LCMS-rt	[M+H] ⁺	Observación:
O1.021		1,58 min	262,9/ 265,0(Met-a)	O2.021: 41 g; después de disolución de tiosulfato, lavada adicionalmente con disolución al 20% de ácido cítrico; producto: 572 mg

O1.022

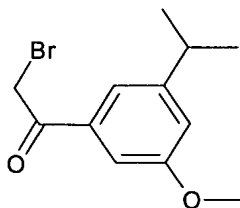
2-bromo-1-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona



- 5 1-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (250 mg, adquirida de Chembiotek, India) se calentó en una mezcla a base de ácido acético (4 ml) y tolueno (8 ml) hasta 50°C a 55°C. A esta temperatura se añadió cuidadosamente gota a gota bromo (200 mg disueltos en ácido acético). Después de 2,5 h, la calefacción se retiró, se mezcló a TA con hielo/agua y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, de modo que se
- 10 obtuvieron 65 mg del compuesto deseado, junto a otros 43 mg del producto que estaba ligeramente impurificado y 37 mg de precursor. LCMS-rt: 1,81 min [M+H]⁺: 326,0 (Met-a)

O1.030

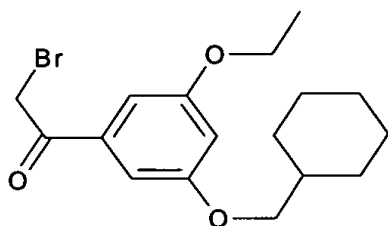
2-bromo-1-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona



- 15 1-(3-Isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.030; 425 mg) se disolvió en metanol/THF (15 ml/15 ml) y bajo agitación se mezcló con tribromuro de feniltrimetilamonio (831 mg). Después de agitar durante 3 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a 50 ml de ácido cítrico al 20% y se agitó durante 1 h. Después de la adición de agua y EE, se separó la fase en EE, se secó y concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió a la disolución de ácido sulfúrico 2 N (15 ml). Después de dejar reposar durante 2 h a TA, se mezcló con agua y se extrajo con EE. La fase
- 20 en EE se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 520 mg del compuesto del título.
- LCMS-rt: 1,65 min [M+H]⁺: 271,1 (Met-a)

O1.031

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

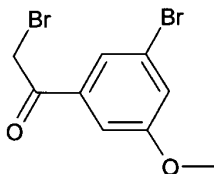


Partiendo de 1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-etanona (O2.031, 1,76 g) se preparó el compuesto del título análogamente a O1.008. Para la purificación ulterior se conectó, sin embargo, después de la cromatografía en gel de sílice, una purificación adicional mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 370 mg del compuesto del título.

5 LCMS-rt: 2,11 min $[M+H]^+$: 355,1 (Met-a)

O1.032

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

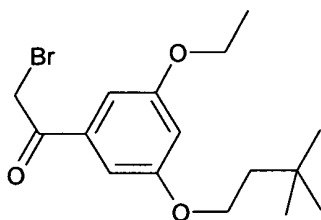


10 1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.032, 1,45 g) se disolvió en metanol/THF (40 ml/40 ml) y se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (2,38 g). Después de agitar durante 24 h a TA, se añadieron agua y EE. La fase en EE se separó, secó y concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió a la disolución de ácido sulfúrico 2 N (15 ml). Después de reposar durante 1 h a TA, se mezcló con agua y se extrajo dos veces con EE. La fase en EE se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 30 min).

15 Se obtuvieron 1,39 g del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,71 (1 H), 7,48 (2 H), 4,97 (2 H), 3,84 (3 H)

O1.034

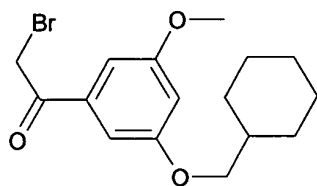
2-bromo-1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil]-etanona



20 Partiendo de 1-[3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil]-etanona (O2.034; 950 mg) se preparó el compuesto del título análogamente a O1.031. Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título que seguían estando todavía impurificados. LCMS-rt: 2,06 min $[M+H]^+$: 343,2 (Met-a)

O1.035

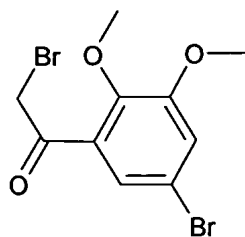
2-bromo-1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-etanona



1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-etanona (O2.035; 1,33 g) se hizo reaccionar análogamente a O1.032. En este caso, no obstante, se agitó en lugar de 24 sólo durante 3 h a TA. Se obtuvieron 950 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 2,03 min $[M+H]^+$: 341,2 (Met-a)

5 O1.041

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

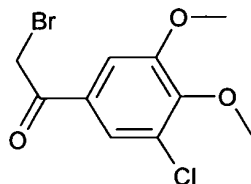


1-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-etanona (O2.041; 1,1 g) se hizo reaccionar análogamente a O1.032. Se obtuvieron 1,21 g del compuesto del título.

10 LCMS-rt: 1,62 min $[M+H]^+$: 337,0 (Met-a)

O1.042

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

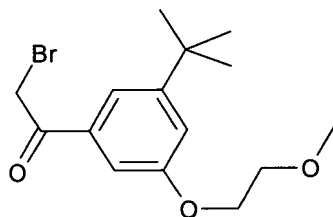


1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona (O2.042; 490 mg) se hizo reaccionar análogamente a O1.032. Se obtuvieron 577 mg del compuesto del título.

15 LCMS-rt: 1,54 min $[M+H]^+$: 293,0 (Met-a)

O1.043

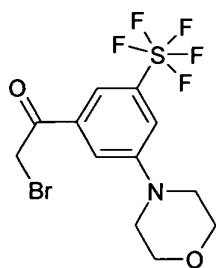
2-bromo-1-[3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona



1-[3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (O2.043; 1 g) se disolvió en metanol/THF (25 ml/25 ml), se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (882 mg) y se agitó durante una noche a TA. Después se añadieron 50 ml de disolución de ácido cítrico al 20% y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió DCM (200 ml) y se extrajo tres veces con DCM. Después, las fases en DCM reunidas se secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-30% en 30 min). Se obtuvieron 1,31 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,72 min $[M+H]^+$: 329,2 (Met-a)

O1.044

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

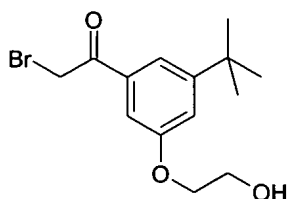


1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (O2.044; 1,1 g) se disolvió en metanol/THF (20/20 ml) y se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (1,25 g). Después de agitar durante 27 h a TA, se añadieron 50 ml de ácido cítrico al 20% y se agitó durante 1 h. Después de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

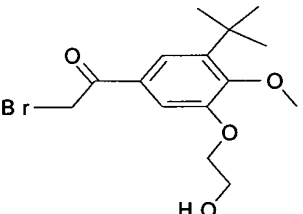
LCMS-rt: 1,69 min $[M+H]^+$: 410,0 (Met-a)

O1.061

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

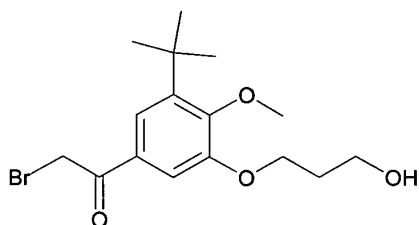


1-[3-terc.-butil-5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-etanona (O2.061; 3,9 g) se disolvió en metanol/THF (60 ml/60 ml) y se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (5,03 g). Después de agitar durante 3 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a ácido cítrico al 20% y se agitó durante 1 h. Después de la adición de EE, la fase en EE se separó, secó y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 2,56 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,90 min $[M+H]^+$: 315,0 (Met-b)

Número		LCMS-rt	[M+H] ⁺	Observación:
O1.070		0,96 min	345,1 (Met - b)	Síntesis análogamente a O1.071: O2.070 NUF3.153: 6,68 g; producto: 3,3 g NUF3.154

O1.071

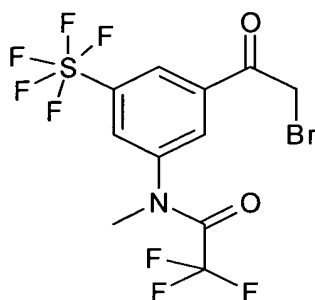
2-bromo-1-[3-terc.-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil]-etanona



- 5 1-[3-terc.-butil-4-metoxi-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-fenil]-etanona (O2.071; 12,7 g) se disolvió en metanol/THF (200/200 ml) y se mezcló bajo agitación con tribromuro de feniltrimetilamonio (13,1 g). A TA, se agitó durante 1 h y luego se diluyó con DCM y se lavó una vez con disolución al 5% de tiosulfato de sodio. La fase en DCM se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo (100 ml) y se mezcló con ácido bromhídrico al 48% (5,91 ml). Se dejó reposar durante 1 h, luego se mezcló con agua, se separó con agitación con EE y las fases en EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 3,29 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,01 min [M+H]⁺: 359,1 (Met-b)
- 10

O1.075

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

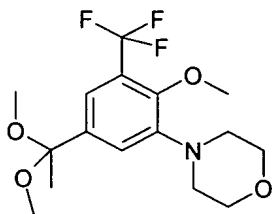


- 15 N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (O2.075; 1,03 g) se disolvió en una mezcla a base de metanol (20 ml) und THF (20 ml). Bajo agitación se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,05 g). Después de agitar durante 5 h a TA, se dejó reposar durante una noche, luego se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio adicional (100 mg) y se calentó durante 2 h hasta 60°C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se añadió a ácido sulfúrico 2 N y se agitó durante 10 min. Después, la fase acuosa se extrajo tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y, después de separar por filtración el
- 20

agente de secado, se llevaron a sequedad en vacío. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título que tenía una pureza suficiente para las reacciones siguientes. LCMS-rt: 1,72 min $[M+H]^+$: 449,9 (Met-a)

O2.004

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



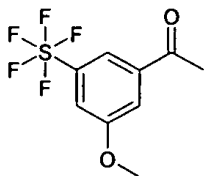
5

1-bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benceno (O3.004; 700 mg) se dispuso en dioxano (7 ml) y se mezcló sucesivamente con acetato de Pd(II) (46 mg), carbonato de cesio (2 g), 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (118 mg), así como morfolina (0,27 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó durante 7 h hasta 90°C y luego se dejó reposar durante la noche. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, gradiente de n-heptano/EE). Se obtuvieron 433 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,55 min $[M+H]^+$: 304,0 (Met-a)

10

O2.007

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



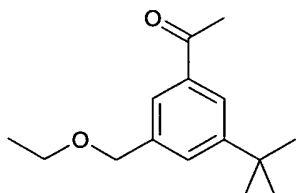
3,N-dimetoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.007; 2,0 g) se disolvió en THF absoluto (60 ml) y, a 0°C y bajo agitación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (5,2 ml, 3 M en dietiléter). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Bajo enfriamiento se añadió entonces gota a gota ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo todavía 2 veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones con contenido en producto se reunieron, se liberaron de acetonitrilo y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,63 g del del compuesto deseado.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,87 (1 H), 7,75 (1 H), 7,67 (1 H), 3,91 (3 H), 2,64 (3 H)

O2.008

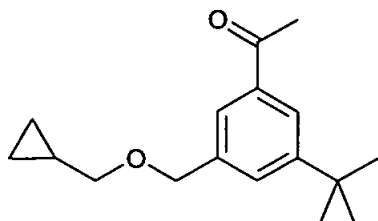
25 1-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-etanona



3-terc.-butil-N-metoxi-5-metoximetil-N-metil-benzamida (O3.008; 854 mg) se hizo reaccionar análogamente a O2.043. Se obtuvieron 550 mg del compuesto del título.
LCMS-rt: 1,70 min $[M+H]^+$: 235,3 (Met-a)

O2.009

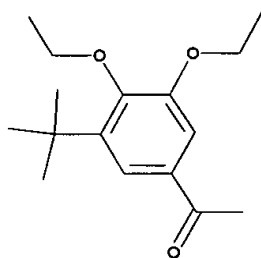
5 1-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoximetil-fenil)-etanona



Partiendo de éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-metil-benzoico y bromuro de ciclopropilmetilo, se preparó el compuesto del título (600 mg) análogamente a O5.008 hasta O2.008. LCMS-rt: 1,81 min $[M+H]^+$: 261,2 (Met-a)

10 O2.010

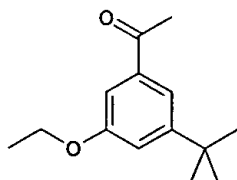
1-(3-terc.-butil-4,5-dietoxi-fenil)-etanona



1-(3-terc.-butil-4-etoxi-5-hidroxi-fenil)-etanona (O3.010; 470 mg) y yoduro de etilo (193 μ l) se disolvieron en DMF (6,2 ml) y se añadió hidruro de sodio (57 mg). Después de agitar durante 0,5 h a TA, la DMF se retiró y el residuo se recogió en EE, se lavó con agua, secó y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE 0-30% en 60 min). Se obtuvieron 420 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,93 min $[M+H]^+$: 265,2 (Met-a)

O2.011

1-(3-terc.-butil-5-etoxi-fenil)-etanona



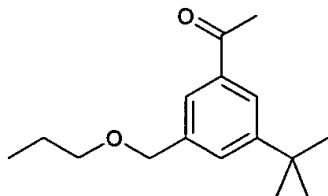
Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) se hizo reaccionar con yoduro de etilo análogamente a O5.043 y, análogamente a la secuencia O4.043 a O2.043, se transformó en el compuesto del título. Se obtuvieron 390 mg.

LCMS-rt: 1,72 min

$[M+H]^+$: 221,3 (Met-a)

O2.012

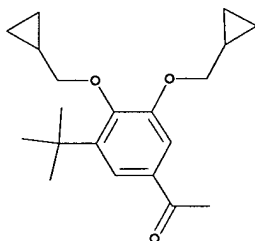
1-(3-terc.-butil-5-propoximetil-fenil)-etanona



- 5 Partiendo de éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroximetil-benzoico y yoduro de propilo se preparó el compuesto del título (333 mg) análogamente a O5.008 hasta O2.008.
LCMS-rt: 1,81 min $[M+H]^+$: 261,2 (Met-a)

O2.013

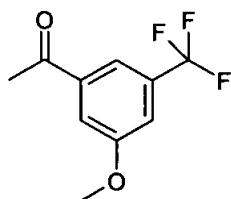
1-(3-terc.-butil-4,5-bis-ciclopropilmetoxi-fenil)-etanona



- 10 Partiendo de 2-bromo-6-terc.-butil-4-(1,1-dimetoxi-etil)-fenol y bromuro de diclopropilo se preparó el compuesto del título (547 mg) análogamente a O4.010 hasta O2.010. LCMS-rt: 2,10 min $[M+H]^+$: 317,4 (Met-a)

O2.014

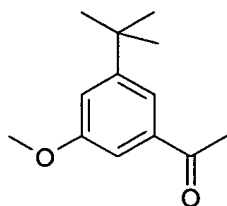
1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona



- 15 3,N-dimetoxi-N-metil-5-trifluorometil-benzamida (O3.014, 460 mg) se dispuso en THF (15 ml) y se disolvió en Ar a TA. Después, se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3 M en dietiléter). A continuación, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Después se mezcló bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con EE. Las fases en EE reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se aislaron 349 mg del compuesto del título.
- 20 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,80 (1 H), 7,73 (1 H), 7,53 (1 H), 3,92 (3 H), 2,66 (3 H)

O2.015

1-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-etanona

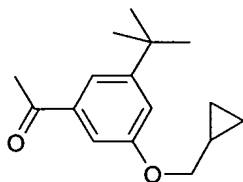


Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 880 mg.

5 LCMS-rt: 1,65 min $[M+H]^+$: 207,1 (Met-a)

O2.016

1-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-etanona

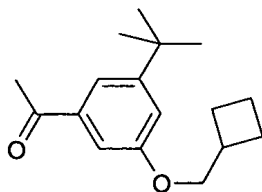


10 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con bromuro de ciclopropilmetilo y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 1,02 g.

LCMS-rt: 1,86 min $[M+H]^+$: 247,1 (Met-a)

O2.017

1-(3-terc.-butil-5-ciclobutilmetoxi-fenil)-etanona

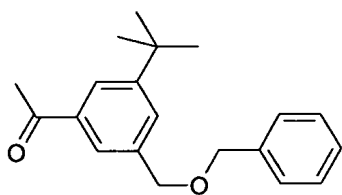


15 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con bromometilciclobutano y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.043 hasta O2.043. Se obtuvieron 252 mg.

LCMS-rt: 2,07 min $[M+H]^+$: 261,2 (Met-a)

20 O2.018

1-(3-benciloximetil-5-terc.-butil-fenil)-etanona

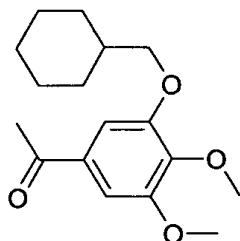


Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroximetil-benzoico se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con bromuro de bencilo y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.008 hasta O2.008. Se obtuvieron 638 mg.

5 LCMS-rt: 1,93 min $[M+H]^+$: 297,2 (Met-a)

O2.019

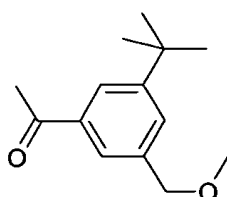
1-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



10 3-ciclohexilmetoxi-4,5,N-trimetoxi-N-metil-benzamida (420 mg) se hizo reaccionar y se trató análogamente a O2.059. No se llevó a cabo una purificación con gel de sílice. Se obtuvieron 370 mg. LCMS-rt: 1,82 min $[M+H]^+$: 293,2 (Met-a)

O2.020

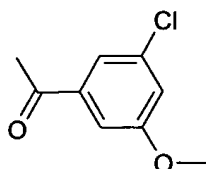
1-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-etanona



15 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroximetil-benzoico se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.008 a O2.008. Se obtuvieron 1,54 g.
LCMS-rt: 1,58 min $[M+H]^+$: 221,1 (Met-a)

O2.021

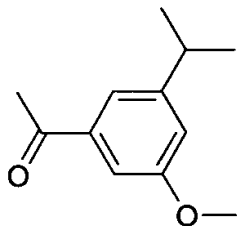
20 1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-etanona



Ácido 3-cloro-5-metoxi-benzoico (3 g) se hizo reaccionar análogamente a O3.043/O2.043 con cloruro de tionilo (23,3 ml) e hidroccloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,57 g) y bromuro de metilmagnesio (8,91 ml). Se obtuvieron 2,42 g.
 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,54 (1 H), 7,40 (1 H), 7,30 (1 H), 3,84 (3 H), 2,58 (3 H)

25 O2.030

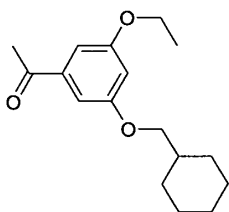
1-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-etanona



5 Éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-isopropil-benzoico se hizo reaccionar análogamente a O5.043 con yoduro de metilo y se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.043 a O2.043. Se obtuvieron 425 mg. LCMS-rt: 1,54 min $[M+H]^+$: 193,1 (Met-a)

O2.031

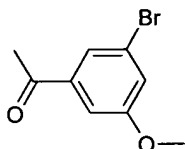
1-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-etanona



10 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-etanona (1,0 g) y bromuro de etilo (0,531 ml) se disolvieron a TA en DMF (20 ml) y se añadió hidruro de sodio (189 mg). Después de agitar durante 2 h a 50°C, se añadió bromuro de ciclohexilmetilo (1,36 ml), seguido de hidruro de sodio adicional (315 mg). Después de agitar de nuevo durante 2 h a 50°C, se retiró la DMF y el residuo se recogió en EE, se lavó con agua, secó, filtró y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-20% en 60 min). Se obtuvieron 378 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 2,07 min $[M+H]^+$: 277,2 (Met-a)

15 O2.032

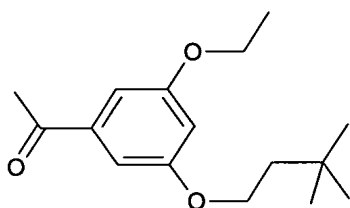
1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-etanona



20 Éster metílico del ácido 3-bromo-5-metoxi-benzoico (O5.032; 2,50 g) se transformó en el compuesto del título análogamente a la secuencia O4.043, O3.043 y O2.059. Se obtuvieron 1,45 g. LCMS-rt: 1,46 min $[M+H]^+$: 229,0 (Met-a)

O2.034

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

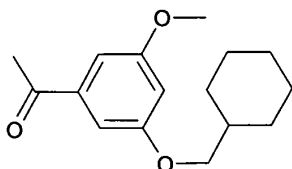


1-(3,5-dihidroxi-fenil)-etanona (3,0 g) se hicieron reaccionar análogamente a O2.031. No obstante, en lugar de bromuro de ciclohexilo se empleó 1-bromo-3,3-dimetil-butano. Después de la cromatografía se obtuvieron 960 mg del compuesto del título.

5 LCMS-rt: 1,99 min $M+H]^+$: 265,2 (Met-a)

O2.035

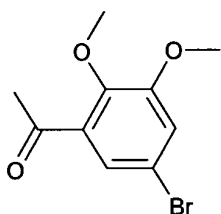
1-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-etanona



10 1-(3-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (O3.033; 1,5 g) y bromometil-ciclohexano (1,76 g) se disolvieron en DMF (20 ml) y se añadió hidruro de sodio (260 mg). Después de agitar durante 24 h a 50°C se retiró la DMF. El residuo se recogió en EE, se lavó con agua, secó, filtro y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, n-heptano/EE 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,33 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 1,93 min $[M+H]^+$: 263,2 (Met-a)

O2.041

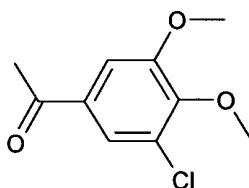
15 1-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-etanona



Ácido 5-bromo-2,3-dimetoxi-benzoico (2 g) se transformó en el derivado de benzamida análogamente a O3.043, y este último se transformó en el compuesto del título análogamente a O2.059. Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título. LCMS-rt: 3,70 min $[M+H]^+$: 259,0 (Met-d)

20 O2.042

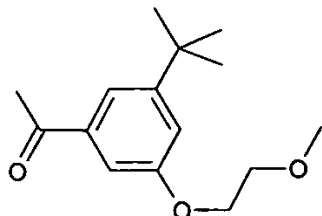
1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-etanona



Ácido 3-cloro-4,5-dimetoxi-benzoico (1 g) se transformó en el derivado de benzamida análogamente a O3.043, y este último se transformó en el compuesto del título análogamente a O2.059. Se obtuvieron 495 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 1,55 min $[M+H]^+$: 215,1 (Met-a)

O2.043

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



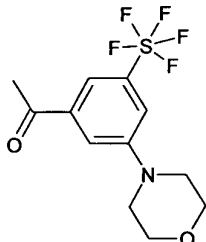
3-terc.-butil-N-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-benzamida (O3.043; 1,35 g) se disolvió en THF (40 ml), se añadió gota a gota, a 0°C, bromuro de metilmagnesio (3,05 ml, 3 M en éter) y, a continuación, se agitó durante 2 h a TA. Después se mezcló con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), se diluyó con agua y se separó con agitación tres veces con EE. Después, las fases en EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-30% en 30 min). Se obtuvo 1,0 g del compuesto del título.

LCMS-rt: 1,58 min

 $[M+H]^+$: 251,3 (Met-a)

O2.044

15 1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



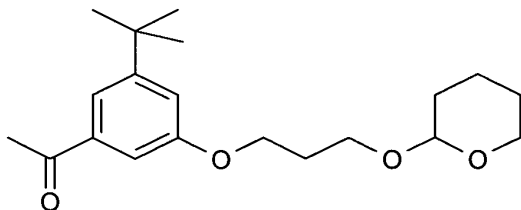
N-metoxi-N-metil-3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O3.044; 2,38 g) se hizo reaccionar y se trató análogamente a O2.043. La purificación tuvo lugar sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-70 % en 40 min). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.

LCMS-rt: 1,57 min

 $[M+H]^+$: 332,0 (Met-a)

O2.059

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



3-terc.-butil-N-metoxi-N-metil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzamida (O3.059; 5,49 g) se disolvió en THF (100 ml), se enfrió a 0°C y se mezcló con bis-(trimetilsilil)-amida de litio (14,47 ml, 1 M en MTB-éter). Después de

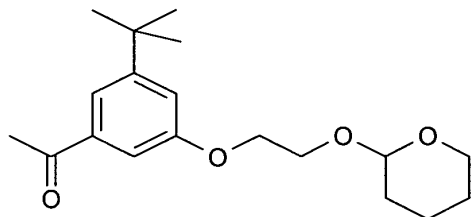
25

agitar durante 30 min a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,65 ml, 3 M en éter). El baño de enfriamiento se retiró y después de agitar durante 2 h a TA, se diluyó con agua y se separó con agitación frente a EE. La fase en EE se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó a través de gel de sílice (200 g, n-heptano/EE 4:1). Se obtuvieron 3,4 g del compuesto del título.

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

O2.061

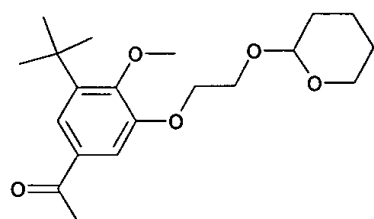
1-{3-terc.-butil-5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-etanona



- 10 Partiendo de éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043) y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahydro-pirano se siguió la secuencia de síntesis de O5.059 a O2.059. Se obtuvieron 3,9 g del compuesto del título.
¹H-MRN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,53 (1 H), 7,31 (1 H), 7,20 (1 H), 4,66 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,20 (2 H), 2,58 (3 H)

O2.070

- 15 1-{3-terc.-butil-4-metoxi-5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-etanona

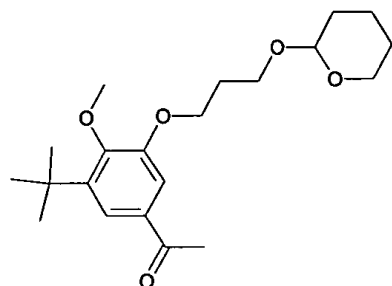


Análogamente a O2.071 se hizo reaccionar 1-(3-terc.-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 5,0 g) con 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahydro-pirano (5,64 g). No obstante, el producto bruto se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 6,68 g del compuesto del título.

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

O2.071

1-{3-terc.-butil-4-metoxi-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-fenil}-etanona

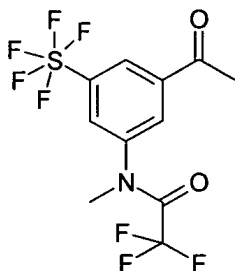


1-(3-terc.-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (O3.070; 6,9 g) y 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahydro-pirano (8,31 g) se disolvieron en DMF (80 ml) y se añadió hidruro de sodio (894 mg). Después de agitar durante 5 horas a TA, el disolvente se retiró y el residuo se recogió con EE. La fase en EE se lavó con agua, secó y concentró. Se obtuvieron 12,7 g del compuesto del título en forma de producto bruto con una pureza suficiente.

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

O2.075

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



10 En un enfoque de microondas, N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (O3.075; 0,25 g) se disolvió en dimetoxietano absoluto (7,5 ml), se añadió carbonato de potasio en polvo y se mezcló con yodometano (80 µl). A continuación, se calentó en el microondas durante 40 min hasta 100°C. Después de haber reaccionado N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (4 x 250 mg) adicional de la manera descrita, las cinco tandas se trataron en común, decantándose carbonato de potasio bajo enfriamiento con hielo en ácido clorhídrico 1

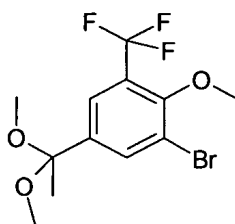
15 N. Después del lavado durante varias veces del residuo de carbonato de potasio con dimetoxietano, la fase acuosa se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones con contenido en producto se reunieron, se liberaron de acetonitrilo y se extrajeron cinco veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,03 g del compuesto deseado. LCMS-rt:

20 1,62 min [M+H]⁺: 372,0 (Met-a)

O3

O3.004

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



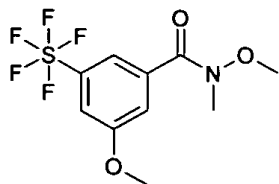
25 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (O4.004; 6,8 g) se disolvió en metanol (50 ml) y se mezcló sucesivamente con ácido DL-10-canfosulfónico (111 mg) y ortoformiato de trimetilo (8 ml). Después de agitar durante 2 h a TA, se añadieron DMF (75 ml), carbonato de potasio (4,98 g) y luego, lentamente, bajo enfriamiento con hielo, yodometano (3 ml). Después de agitar durante 4 h a TA, se dejó reposar durante la noche y la mezcla de reacción se combinó luego con n-heptano / agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se separó con

30 agitación de nuevo una vez con n-heptano y las fases orgánicas reunidas se secaron luego sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 7 g del compuesto del título con una pureza suficiente.

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

O3.007

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

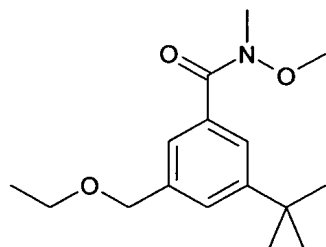


Éster metílico del ácido 3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O4.007; 2,5 g) se disolvió en THF absoluto (65 ml) y se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 g). Después se enfrió hasta -15°C y se añadió gota a gota una disolución de bromuro de isopropilmagnesio (13,59 ml, 2 M en THF). Después de 20 min, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó durante 1 h a TA. Después se añadió disolución de cloruro de amonio, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El producto bruto, así obtenido, contenía todavía claramente precursor, por lo tanto se hizo reaccionar y se trató de nuevo tal como se ha descrito arriba. En el residuo entonces obtenido ya no estaba contenido precursor alguno. La purificación tuvo lugar mediante HPLC preparativa (Met-A). Las fracciones con contenido en producto se reunieron, se liberaron de acetonitrilo y la fase acuosa se extrajo tres veces con EE. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,78 g del compuesto deseado.

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

O3.008

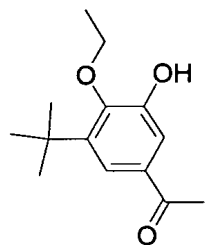
3-terc.-butil-5-etoximetil-N-metoxi-N-metil-benzamida



Análogamente a O3.043, ácido 3-terc.-butil-5-etoximetil-benzoico (O4.008; 1,15 g) se transformó primero en el cloruro de ácido (1,24 g) y luego se hizo reaccionar adicionalmente el cloruro de 3-terc.-butil-5-etoximetil-benzoilo obtenido. Se obtuvieron 854 mg del compuesto del título. LCMS-rt: 3,32 min [M+H]⁺: 280,2 (Met-d)

O3.010

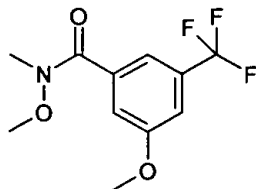
1-(3-terc.-butil-4-etoxi-5-hidroxi-fenil)-etanona



1-bromo-3-terc.-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benceno (O4.010; 19,68 g) se hizo reaccionar análogamente a O3.070. Se obtuvieron 5,15 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,972 min [M+H]⁺: 237,1 (Met-b)

O3.014

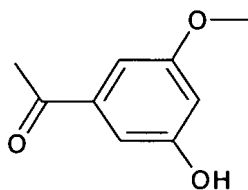
3,N-dimetoxi-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



- 5 Éster metílico del ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico (O4.014, 1 g) y N,O-dimetil-hidroxilamina (416 mg) se dispusieron en THF (30 ml). Después se enfrió hasta -15°C y en el espacio de 10 min se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (3,2 ml; 2 M en THF). Se agitó todavía durante 20 min a -15°C antes de retirar el baño de enfriamiento. Después de 3 h, se enfrió de nuevo hasta -15°C y se añadió cloruro de isopropilmagnesio adicional (3,2 ml). Después de separar el baño de enfriamiento, se agitó todavía durante una hora a TA, luego se mezcló con disolución de cloruro de amonio al 20% y se extrajo tres veces con EE. Las fases en EE reunidas se secaron sobre
- 10 sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 50 g, DCM como agente eluyente). Se obtuvieron 465 mg del compuesto del título junto a 427 mg de precursor.
- LCMS-rt: 1,36 min $[M+H]^+$: 264,0 (Met-a)

O3.033

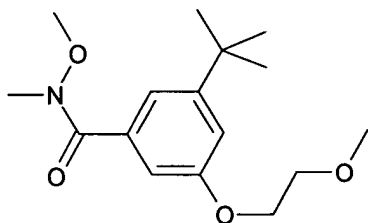
1-(3-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona



- 15 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-etanona (3 g) y yoduro de metilo (2,80 g) se disolvieron en DMF (40 ml) y se añadió hidruro de sodio (568 mg). Después de agitar durante 2 h a TA, se retiró la DMF. El residuo se recogió en EE y se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 89 g, n-heptano/EE 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,12 g del compuesto del título.
- 20 $^1\text{H-MRN}$ (500 MHz, DMSO-d6) [ppm]: 9,8 (1 H); 6,93 (2 H); 6,58 (1 H); 3,76 (3 H); 2,50 (3 H + DMSO)

O3.043

3-terc.-butil-N-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-benzamida

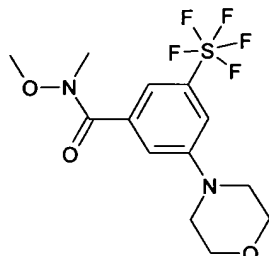


- 25 Ácido 3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (O4.043; 1,9 g) se disolvió en cloruro de tionilo (10,9 ml), se mantuvo a reflujo durante 2 h y luego se concentró. El cloruro de 3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoilo (2,04 g) obtenido se disolvió en DCM (20 ml), se mezcló con dimetilhidroxilamina (734 mg), a continuación se añadió base de Hünig (1,37 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Después se llevó a sequedad, el residuo se recogió en EE, la mezcla se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 40 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 40 min). Se obtuvieron

1,36 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 1,43 min $[M+H]^+$: 296,3 (Met-a)

O3.044

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



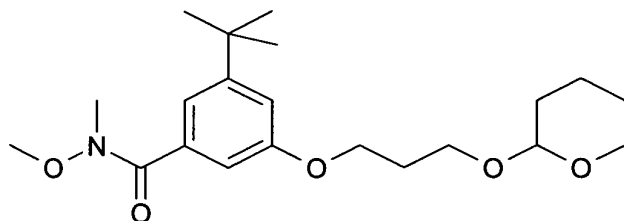
5

3-amino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (O5.075; 6,3 g) se disolvió en DMF (80 ml) y se añadieron carbonato de cesio (10,1 g), yoduro de sodio (0,62 g) y bis-(2-bromoetil)éter (19,37 g). La mezcla se repartió en 10 recipientes de microondas que en cada caso se calentaron durante 3 h hasta 130°C. A continuación, las tandas se reunieron y se liberaron de disolvente. El residuo se recogió en EE y se lavó con agua. La fase en EE se secó y concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-100 % en 30 min). Se obtuvieron 2,48 g del compuesto del título.
LCMS-rt: 1,41 min $[M+H]^+$: 377,0 (Met-a)

10

O3.059

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



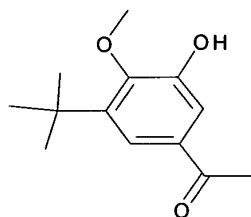
15

Ácido 3-terc.-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico (O4.059; 4,90 g) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,42 g) se disolvieron en DMF (80 ml) y se mezclaron con base de Hünig (4,81 ml) y TOTU (4,78 g). Después de agitar durante 2 h, se dejó reposar durante una noche. Después se retiró la DMF, se repartió entre EE y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, la fase en EE se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. Se obtuvieron 5,49 g del compuesto del título.
 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] (señales representativas): 7,12 (1 H), 7,01 (1 H), 6,90 (1 H), 4,56 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,06 (2 H), 3,57 (3 H), 3,22 (3 H)

20

O3.070

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

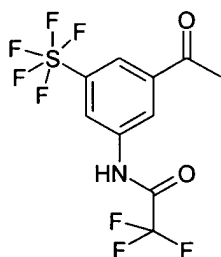


25

5 1-bromo-3-terc.-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno (O4.070; 36,3 g) se disolvió en THF (1 l), bajo argón y a -75°C se añadió gota a gota n-butil-litio (52,6 ml; 2,5 M en hexano) y se continuó agitando durante 30 min. Después se añadió gota a gota borato de trimetilo (37,3 ml) y en el espacio de 2 h se dejó llegar a TA. A continuación, se añadieron sucesivamente hidróxido de sodio (4,4 g, disueltos en 10 ml de agua) y disolución de peróxido de hidrógeno (62,3 ml; al 35% en agua). Después de agitar durante 2 h a TA, se dejó reposar durante la noche. Luego se añadieron agua y EE y se acidificó con ácido clorhídrico. Después de separar la fase en EE, ésta se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice (cartucho de 330 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 14 g del compuesto del título. LCMS-rt: 0,90 min $[M+H]^+$: 223,1 (Met-b)

10 O3.075

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



15 N-metoxi-N-metil-3-(pentafluorosulfanil)-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamina)-benzamida (O4.075; 1,65 g) se disolvió en THF (25 ml). A 0°C se añadió, bajo agitación, bis(trimetilsilil)-amida de litio (0,9 ml). Después de 30 min, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,5 ml, 3 M en dietiléter). Después de finalizada la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. Bajo enfriamiento se añadió entonces ácido clorhídrico 1 N, agua y EE. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo todavía dos veces con EE. Las fases en EE reunidas se secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El producto bruto es una mezcla a base de N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, de modo que

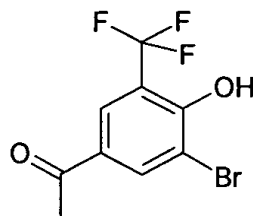
20 el producto bruto (1,3 g) se recogió en cloruro de metileno (60 ml) y se mezcló con trietilamina (155 µl). Después se añadió bajo agitación, anhídrido del ácido trifluoroacético (160 µl). Después de agitar durante 3 h a TA, se añadieron agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, las fases se separaron y la fase en DCM se lavó todavía tres veces con agua. La fase en DCM se secó con sulfato de magnesio, filtró y concentró. Se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título.

25 LCMS-rt: 1,61 min $[M+H]^+$: 358,0 (Met-a)

O4

O4.004

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

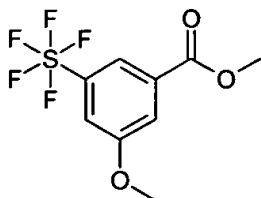


30 1-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona (5 g) se dispuso en acetonitrilo (150 ml) bajo agitación a TA y se enfrió hasta -10°C. A esta temperatura se añadió gota a gota N-bromosuccinimida (4,5 g, disueltos en 100 ml de acetonitrilo). Después se separó el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 5 h. Después de dejar pasar durante una noche, se retiraron ¾ del disolvente y el residuo se mezcló con n-heptano / agua. La fase orgánica se separó y se lavó una vez con disolución de tiosulfato de sodio al 5% y una vez con agua. El precipitado formado se

filtró con succión, se lavó y secó. Se obtuvieron 6,9 g del compuesto del título con una pureza suficiente. LCMS-rt: 1,35 min $[M+H]^+$: 283,0 (Met-a)

O4.007

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

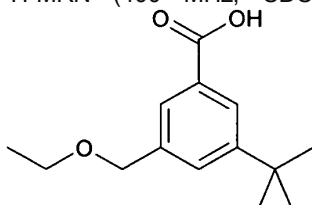


5

Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (O5.007; 3,0 g) se disolvió en DMF absoluta (75 ml). Bajo agitación se añadió entonces yodometano (3,6 ml), seguido de carbonato de potasio en forma de un polvo fino (6,3 g). Después de agitar durante 5 horas a 40°C, la mezcla se enfrió y se combinó con agua (250 ml). La mezcla se extrajo luego cuatro veces con éter (100 ml). Los extractos reunidos se lavaron en cada caso una vez con lejía de sosa 1 N (75 ml) y agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 2,9 g del compuesto del deseado.

10

$^1\text{H-MRN}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm]: 8,00 (1 H), 7,70 (1 H), 7,47 (1 H), 3,96 (3 H), 3,90 (3 H)



O4.008

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

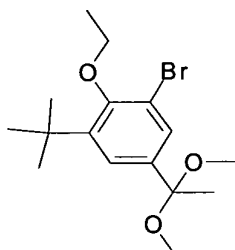
Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-etoximetil-benzoico (O5.008; 1,18 g) se hizo reaccionar análogamente a O4.043. El producto bruto obtenido se purificó, sin embargo, a continuación a través de gel de sílice (cartucho de 50 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-50% en 30 min). Se obtuvieron 1,15 g del compuesto del título.

20

$^1\text{H-MRN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 12,90 (1 H), 7,86 (1 H), 7,73 (1 H), 7,57 (1 H), 4,50 (2 H), 3,50 (1 H), 1,30 (9 H), 1,16 (3 H)

O4.010

1-bromo-3-terc.-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benceno



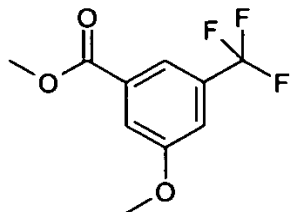
25

2-bromo-6-terc.-butil-4-(1,1-dimetoxi-etil)-fenol (20 g; síntesis, véase el documento CA02515715) se alquiló con yoduro de etilo análogamente a las condiciones de O4.070. Se obtuvieron 19,67 g del compuesto del título.

$^1\text{H-MRN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 7,46 (1 H), 7,33 (1 H), 4,03 (2 H), 3,06 (6 H), 1,43 (3 H), 1,38 (3 H), 1,35 (9 H)

O4.014

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

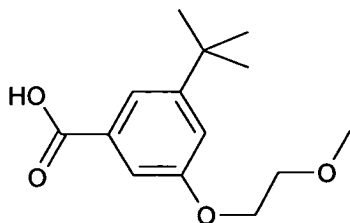


- 5 Ácido 3-hidroxi-5-trifluorometil-benzoico (2 g) se dispuso a TA en DMF (15 ml) bajo agitación y se mezcló en forma de gotas con yoduro de metilo (3,0 ml). Después de la adición de carbonato de potasio (5,6 g) se agitó durante 5 h y se dejó reposar durante la noche. Después se mezcló con agua y se extrajo tres veces con MtB-éter. Las fases en MTB-éter reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 2,29 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,76 (1 H), 7,70 (1 H), 7,55 (1 H), 3,91 (3 H), 3,89 (3 H)

10 O4.043

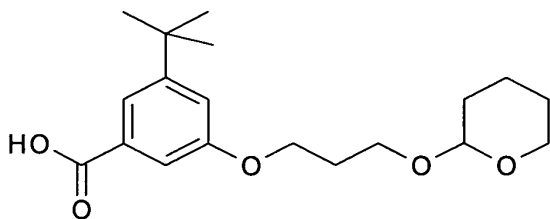
Ácido 3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoico



- 15 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (O5.043; 2,0 g) se disolvió en metanol (30 ml) y THF (60 ml) y se añadió disolución de hidróxido de litio (30 ml, 1 M en agua). Se calentó hasta 40°C y se agitó durante 3 h. Después se retiraron los disolventes orgánicos y la fase acuosa se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo con EE, se secó, filtró y concentró. Se obtuvieron 1,9 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,40 min $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 235,3 (Met-a)

O4.059

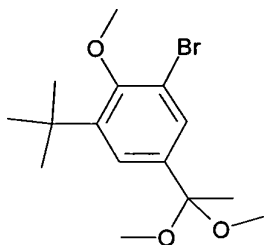
Ácido 3-terc.-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico



- 20 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico (O5.059; 5,37 g) se disolvió en metanol (80 ml) y THF (160 ml) y se añadió disolución de hidróxido de litio (61,28 ml, 1 M en agua). Después de agitar durante 2 h a 40°C, se llevó a sequedad, el residuo se recogió con agua y se liofilizó. El producto obtenido se mezcló agitando con DCM, se filtró y se llevó a sequedad. Se obtuvieron 4,9 g de producto.
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm] (señales representativas): 7,52 (1 H), 7,26 (1 H), 6,80 (1 H), 4,57 (1 H, -O-C(-C)H-O-), 4,02 (2 H)

O4.070

1-bromo-3-terc.-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno

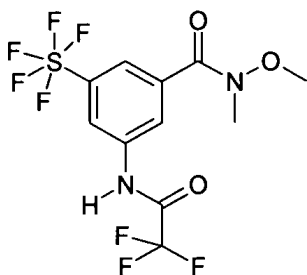


5 1-bromo-3-terc.-butil-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-benceno se sintetizó análogamente a la solicitud de patente CA 02515715.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,47 (1 H), 7,33 (1 H), 3,85 (3 H), 3,07 (6 H), 1,43 (3 H), 1,35 (9 H)

O4.075

N-metoxi-N-metil-3-(pentafluorosulfanil)-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida

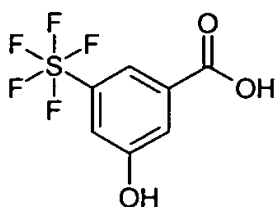


- 10 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (O5.075; 1,45 g) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y bajo agitación se añadieron, bajo la exclusión de la humedad, trietilamina (0,8 ml) seguido de anhídrido del ácido trifluoroacético (0,85 ml). Después de agitar durante 3 h a TA y de dejar reposar durante una noche, se añadieron agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, las fases se separaron y la fase en cloruro de metileno se lavó todavía tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. El producto
- 15 obtenido (1,75 g) se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LCMS-rt: 1,53 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403,0 (Met-a)

O5

O5.007

Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico



20

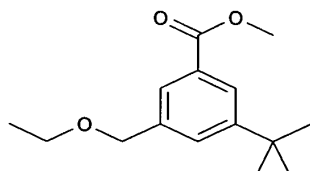
Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (O6.007; 3,9 g) se disolvió en ácido sulfúrico al 35% (120 ml), se enfrió hasta -5°C y, en el espacio de 10 min, se añadió gota a gota una disolución a base de nitrito de sodio (1,1 g) en agua (100 ml). Después de 40 min, se añadió disolución de nitrito adicional (2 ml), después de en cada caso otros 20 min

se añadieron otra vez 2 ml y 1 ml. Después, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó hasta 100°C. Después de 5 h, se enfrió y la disolución se decantó. La disolución ácida transparente se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo/heptano. Se obtuvieron 3,6 g del compuesto deseado.

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 10,72 (1 H); 7,71 (1 H); 7,57 (1 H); 7,46 (1H);

O5.008

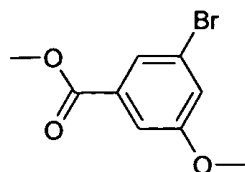
Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-etoximetil-benzoico



10 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroximetil-benzoico (2,0 g) se alquiló análogamente a las condiciones de O5.043 con yoduro de etilo. Se obtuvieron 1,18 g del compuesto del título. LCMS-rt: 3,81 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250,2 (Met-d)

O5.032

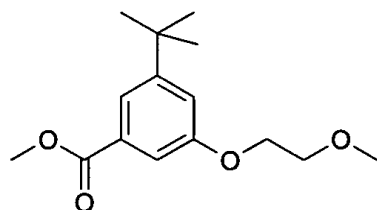
Éster metílico del ácido 3-bromo-5-metoxi-benzoico



15 Éster metílico del ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (O6.032; 2,52 g) se alquiló y se trató con yoduro de metilo análogamente a las condiciones de O5.043. Se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,58 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245,0 (Met-a)

O5.043

Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-benzoico

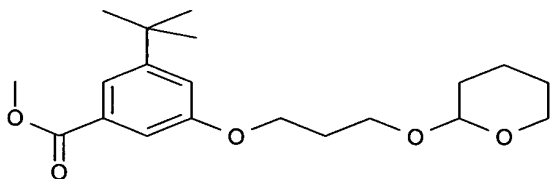


20 Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O6.043; 2,18 g) y 1-bromo-2-metoxi-etano (1,18 ml) se disolvieron en DMF (30 ml) y bajo agitación se añadió hidruro de sodio (301 mg). Después de agitar durante 2 h a TA, el disolvente se retiró. El residuo se recogió en EE, la mezcla se lavó con agua, secó y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-30% en 60 min). Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,69 min $[\text{M}+\text{H}-\text{HOCH}_3]^+$: 235,2 (Met-a)

25

O5.059

Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-benzoico

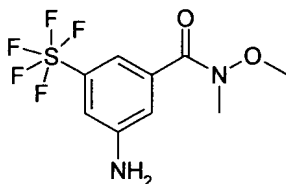


5 reposar durante una noche. Después se retiró la DMF y el residuo se recogió en EE, se lavó con agua, secó, filtró y concentró. Se obtuvieron 5.37 g de producto.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] (señales representativas): 7,56 (1 H), 7,28 (1 H), 7,19 (1 H), 4,57 (1 H, -O-C(=O)H-O-), 4.10 (2 H)

05.075

10 3-amino-N-metoksi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida



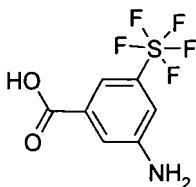
15 residuo se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones con contenido en producto se reunieron, se liberaron de acetonitrilo, se basificaron con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,73 g del compuesto deseado.

LCMS-rt: 1,27 min $[M+H]^+$: 307,0 (Met-a)

20 O6

06.007

Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico



25 exclusión de la humedad. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,5 ml) y se agitó a 75°C. Después de agitar durante 8 h a 75°C, se dejó reposar durante una noche, luego se añadió ácido sulfúrico adicional (1,5 ml) y se calentó durante 8 h bajo agitación hasta 75°C. Después de dejar reposar durante la noche, se añadió a hielo/agua y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró luego con succión y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 13,7 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico.

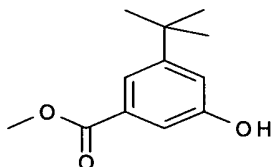
30 A continuación, el ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico (5 g) se disolvió en metanol (300 ml), se añadió níquel Raney (aproximadamente 750 mg) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Después

de 3 h, el catalizador se separó por filtración y el residuo del filtro se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró y secó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 2 x 50 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-100% en 60 min). Se obtuvieron 3,9 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 13,30 (1 H); 7,37 (2 H); 7,23 (1 H); 5,98 (2 H)

5 O6.043

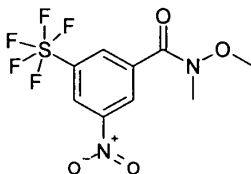
Éster metílico del ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico



10 Ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico (O7.043; 1,93 g) se disolvió en metanol (20 ml) y, bajo agitación, se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (0,937 ml). Después de agitar durante 1 h a 65°C, se llevó hasta sequedad, el residuo se recogió en DCM, la disolución se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró por evaporación rotatoria. Se obtuvieron 2,19 g del compuesto del título. LCMS-rt: 1,44 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209,2 (Met-a)

O6.075

N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida

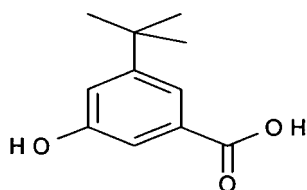


15 20 25 30 Ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (5,0 g) se disolvió en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA bajo la exclusión de la humedad. Luego, se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y se agitó a 75°C. Después de agitar durante 5 h a 75°C, se añadió ácido sulfúrico adicional (2 ml) y se agitó durante otras 2 h a 75°C. Después de dejar reposar durante la noche, se añadió a hielo/agua y se agitó durante 2 h. Después se filtró con succión el precipitado y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 4,2 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. Otros 900 mg pudieron obtenerse a partir de las aguas madres después de la extracción durante tres veces con cloruro de metileno, secado de las fases reunidas en cloruro de metileno sobre sulfato de magnesio y concentración del disolvente. A continuación, 4,0 g del ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico se disolvieron, bajo agitación, en cloruro de tionilo (25 ml) y se mantuvieron a reflujo durante 10 h bajo la exclusión de la humedad. Después de dejar reposar durante la noche a TA, el cloruro de tionilo en exceso se separó en vacío, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml) y, bajo agitación, se mezcló con N,O-dimetilhidroxilamina x HCl (1,25 g) y dietilisopropilamina (1,66 g). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla se concentró en vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó cinco veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. Los 4,2 g de producto bruto obtenidos se emplearon directamente en la siguiente etapa. LCMS-rt: 1,50 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337,0 (Met-a)

O7

O7.043

Ácido 3-terc.-butil-5-hidroxi-benzoico

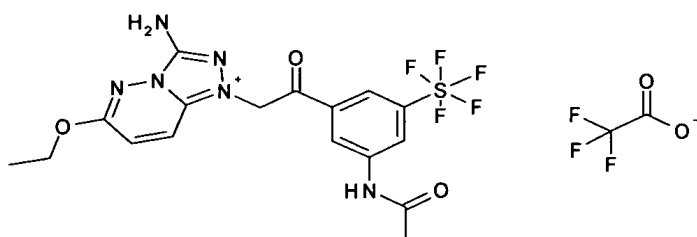


Ácido 3-bromo-5-terc.-butil-benzoico (5 g) se disolvió en THF (180 ml) y bajo argón y a -75°C se añadió gota a gota n-butil-litio (18,7 ml, 2,5 M en hexano) y se continuó agitando durante 30 min. Después se añadió gota a gota borato de trimetilo (6,63 ml) y en el espacio de 1 h se dejó llegar a TA. Después, se añadieron sucesivamente hidróxido de sodio (0,778 g), disuelto en 2 ml de agua, y peróxido de hidrógeno (12,89 ml, 30 %). Después de agitar durante 3 h a TA, se dejó reposar a lo largo del fin de semana. Después se añadieron agua y EE, se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y la fase en EE se separó. Ésta se lavó tres veces con agua, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-50% en 60 min). Se obtuvieron 1,94 g del compuesto del título.

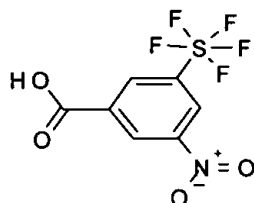
LCMS-Rt: 1,18 min $[M+H]^+$: 195,1 (Met-a)

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 1-{2-[3-acetilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-ilo



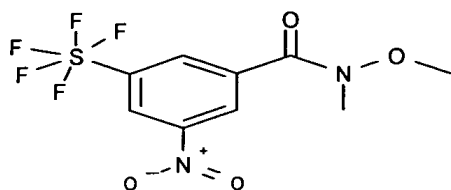
a) Ácido 3-nitro-5-pentafluorosulfanil-benzoico



Ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (5,0 g) se disolvió en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA bajo la exclusión de la humedad. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y se agitó a 75°C . Después de agitar durante 5 h a 75°C , se añadió ácido sulfúrico adicional (1,5 ml) y después de agitar durante 2 h a 75°C se dejó reposar durante una noche. Después, se añadió a hielo/agua y se agitó durante 2 h. El precipitado formado se filtró con succión y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 4,2 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. Otros 900 mg pudieron obtenerse a partir de las aguas madres después de la extracción durante tres veces con cloruro de metileno, secado de las fases en cloruro de metileno reunidas sobre sulfato de magnesio y concentración del disolvente. El precipitado se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

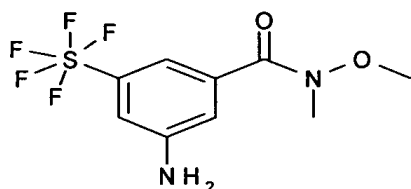
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 8,82 (1 H); 8,80 (1 H); 8,62 (1 H)

b) N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida



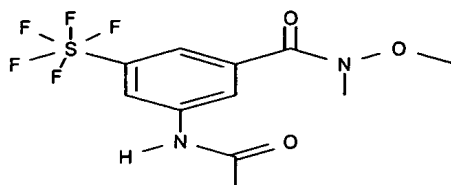
- 5 Ácido 3-nitro-5-pentafluorosulfanil-benzoico (4,0 g) se disolvió bajo agitación en cloruro de tionilo (25 ml) y se mantuvo a reflujo bajo la exclusión de la humedad durante 10 h. Después de reposar durante la noche a TA, el cloruro de tionilo en exceso se separó en vacío, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml) y se mezcló, bajo agitación, con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,25 g) y dietilisopropil-amina (1,66 g). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla se concentró en vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó 5 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. El producto bruto obtenido (4,2 g) se empleó directamente en la siguiente etapa.
LCMS-rt: 1,50 min [M+H]⁺: 337,0

- 10 c) 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida



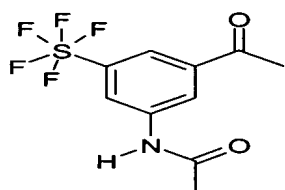
- 15 N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida (4,2 g) se disolvió en metanol (120 ml) y se añadió níquel Raney (aprox. 700 mg). Con el globo de hidrógeno colocado, se hidrogenó en un agitador magnético. Después de 5 h, el catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones con contenido en producto se reunieron, se liberaron de acetonitrilo, se basificaron con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,73 g del compuesto deseado.
LCMS-rt: 1,27 min [M+H]⁺: 307,0

- 20 d) 3-acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida



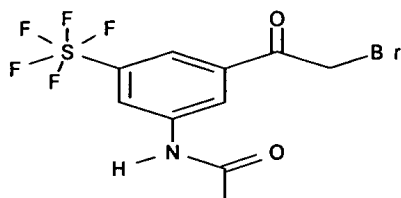
- 25 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (1,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y, bajo agitación, se añadió trietilamina (0,7 ml) seguido de anhídrido del ácido acético (1,75 ml) bajo la exclusión de la humedad. Después de agitar durante 3 h a TA, se añadieron agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, las fases se separaron y la fase en cloruro de metileno se lavó todavía tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. El producto obtenido (1,3 g) se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LCMS-rt: 1,26 min [M+H]⁺: 349,0

- e) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida



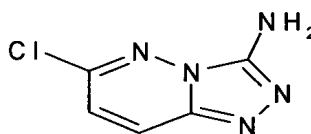
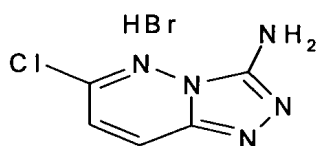
3-acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (1,2 g) se disolvió en THF (30 ml) y se agitó durante 30 min a 0°C con hexametildisilazano de litio (721 µl; densidad: 0,8 g/l; al 23% en *tert*-butilmetiléter). A 0°C se añadió luego gota a gota, bajo agitación bromuro de metilmagnesio (2,87 ml, 3 M en dietiléter). Después de agitar durante 2,5 h a TA, se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (1 ml, 3 M en dietiléter) y se agitó de nuevo durante 2,5 h. Para el tratamiento, se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, ácido clorhídrico 1 N seguido de agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto (1,03 g) se reunió con un producto bruto preparado de igual manera (75 mg) y se purificó a través de gel de sílice con diclorometano-metanol como agente eluyente. Se obtuvieron 860 mg del compuesto deseado. LCMS-rt: 1,34 min $[M+H]^+$: 304,0

f) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida



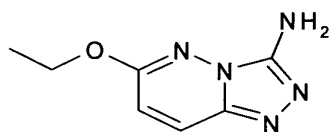
N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (859 mg) se disolvió en una mezcla a base de metanol (10 ml) y THF (10 ml) y, bajo agitación, se añadió en porciones tribromuro de fenil-trimetil-amonio (1,065 g). Después de agitar durante 2 h a TA, se calentó durante otras 3 h hasta 40°C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se añadió a ácido sulfúrico 2 N y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano como agente eluyente. Se obtuvieron 480 mg del compuesto deseado. LCMS-rt: 1,47 min $[M+H]^+$: 382,0

g) 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina como hidrobromuro y 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



(6-cloro-piridazin-3-il)-hidrazina (1 g) se disolvió bajo agitación a TA en una mezcla a base de etanol (22,5 ml) y agua (9 ml). Después, se añadió gota a gota bromociano (2,8 ml, 5 M en acetonitrilo). Después de agitar durante 6 h y dejar reposar durante la noche, el precipitado se filtró con succión y se secó. De este modo se obtuvieron 1,14 g del producto deseado. LCMS-Rt: 0,24 min $[M+H]^+$: 170,1
Se obtuvo producto adicional en forma de la base libre basificando las aguas madres con disolución saturada de carbonato de potasio. El precipitado formado en este caso se filtró con succión y se secó (326 mg).
LCMS-rt: 0,24 min $[M+H]^+$: 170,1

h) 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina



6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (1,1 g) se recogió en mucho agua y se alcalinizó con disolución saturada de carbonato de potasio. El precipitado que resulta en este caso se filtró con succión y se secó (388 mg). La extracción durante varias veces de las aguas madres con diclorometano, secado de las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, filtración y concentración proporcionaron en total otros 228 mg de producto.

La fase libre obtenida (616 mg) se disolvió en etanol absoluto (40 ml) y se mezcló en porciones con etilato de sodio sólido (990 mg). Después de agitar durante 2 h a 55°C, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 709 mg del compuesto deseado.

LCMS-rt: 0,51 min $[M+H]^+$: 180,1

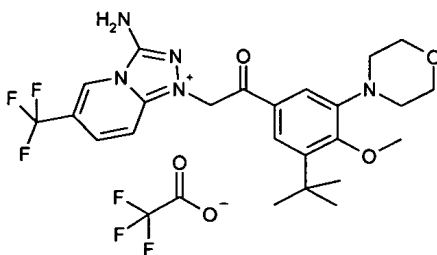
i) Trifluoroacetato de 1-{2-[3-acetilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-ilo

6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilamina (40 mg) se dispuso en DMF absoluta (3,5 ml) bajo agitación y se añadió gota a gota N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, disuelta en DMF absoluta (1,5 ml). Después de agitar durante 5 h a TA y de dejar reposar durante la noche, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo el compuesto 1-sustituido buscado antes que el compuesto 2-sustituido. Las fracciones con contenido en producto limpias se reunieron, se liberaron de acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 13 mg del producto deseado. Las fracciones impurificadas con el isómero 2-sustituido se reunieron asimismo, se liberaron de acetonitrilo y se liofilizaron. El residuo se purificó entonces sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol, eluyendo el compuesto 1-sustituido buscado después del compuesto 2-sustituido. Las fracciones con contenido en producto limpias, se reunieron y se llevaron a sequedad. El residuo se recogió con acetonitrilo y agua y se liofilizó. Se obtuvieron otros 20 mg del producto deseado.

LCMS-rt: 1,10 min $[M+H]^+$: 481,0

Ejemplo 4

Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-ilo



Hidrobromuro de 6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilamina (W1.301; 309 mg) se disolvió en un poco de agua, se alcalinizó con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces frente a EE. Las fases en EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Se obtuvieron 212 mg de la base libre que se disolvieron en DMF (5 ml) bajo agitación a TA. En el espacio de 15 min se añadió lentamente 2-bromo-1-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (O1.003; 427 mg disueltos en 1 ml de DMF). Se agitó durante 7 h a TA y luego se dejó reposar durante la noche. A continuación, se agitó a 40°C durante 2 y a 60°C durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones con contenido en el producto deseado se reunieron, se liberaron de ACN y se liofilizaron. Se obtuvieron 90 mg del producto del título.

LCMS-rt: 1,34 min $[M+H]^+$: 492,1

Otros ejemplos están recogidos en la siguiente Tabla. Se llevaron a cabo mediante acoplamientos realizados análogamente al Ejemplo 1i) o al Ejemplo 4 de triazolopiridazinas o triazolopiridinas del tipo "W1" o "W2" con los correspondientes derivados de acetofenona del tipo "O1". La separación del producto de 2-alkilación que resulta como impureza, que se manifiesta en el espectro de masas con la misma masa, tuvo lugar a través de HPLC

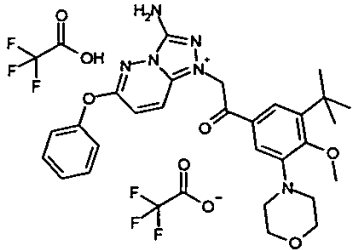
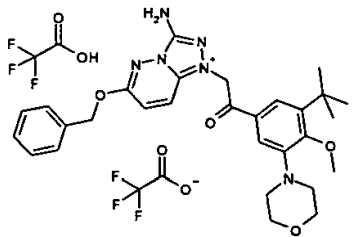
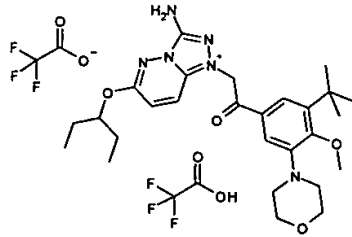
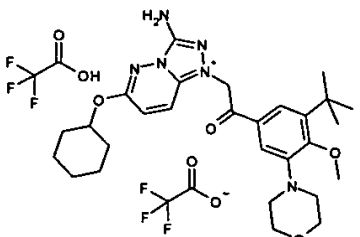
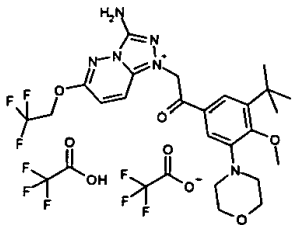
preparativa, eluyendo primero el producto de 1-alkilación deseado bajo las condiciones elegidas en el caso normal, mientras que después eluyó el producto de 2-alkilación. Si hubiera de ser necesaria una separación adicional a través de gel de sílice (véase el Ejemplo 1i) entonces, utilizando la mezcla de eluyentes DCM/metanol se invertiría la secuencia de la elución. El producto de 2-alkilación eluiría primero, el producto de 1-alkilación eluiría en segundo lugar.

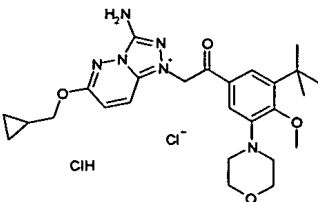
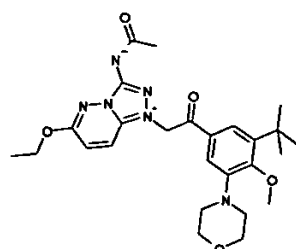
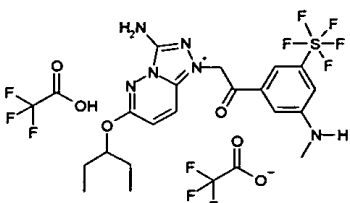
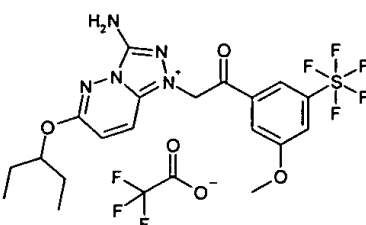
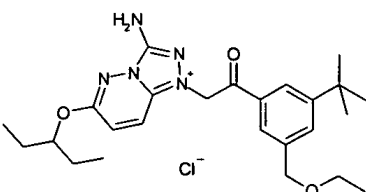
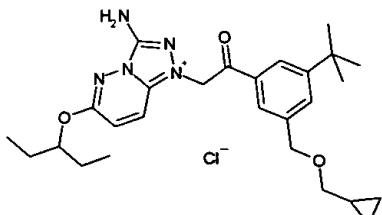
5

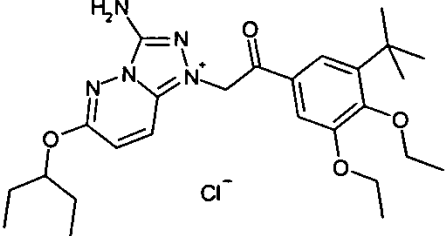
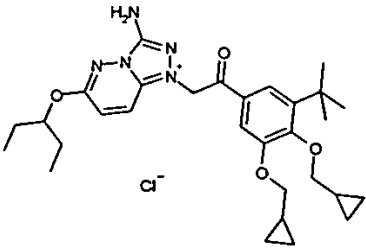
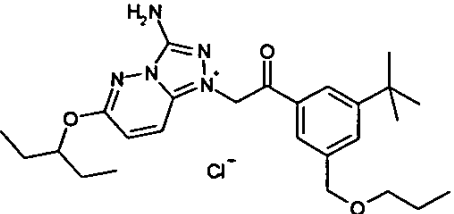
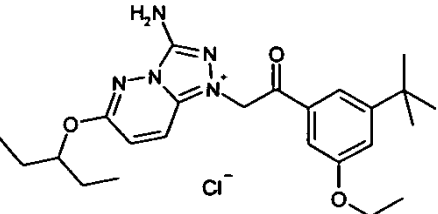
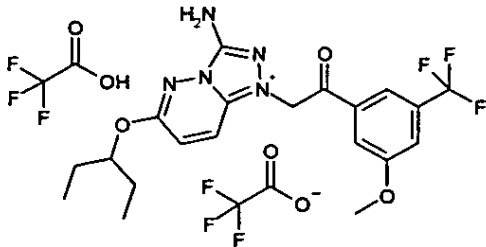
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 002		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,38	449,1 (Met-a)
Ej.: 003		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,23	381,2 (Met-a)
Ej.: 004		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,34	492,1 (Met-a)
Ej.: 005		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-7-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,38	506,2 (Met-a)
Ej.: 006		Trifluoroacetato de 3-amino-5-cloro-1-{2-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,14	442,0 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 007		Trifluoroacetato de 3-amino-7-etoxi-6-etoxicarbonil-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,30	524,2 (Met-a)
Ej.: 008		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-etoxicarbonil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,36	540,3 (Met-a)
Ej.: 009		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-metilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,28	525,3 (Met-a)
Ej.: 010		Trifluoroacetato de 3-amino-6-cloro-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,26	416,1 (Met-a)
Ej.: 011		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,32	469,2 (Met-a)
Ej.: 012		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,35	483,3 (Met-a)

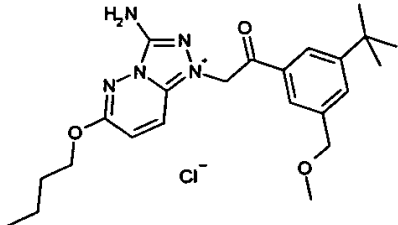
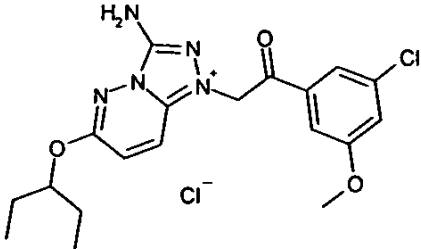
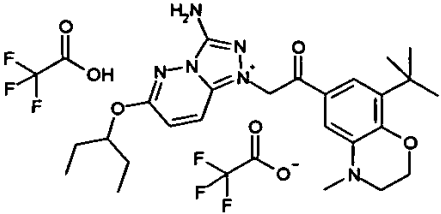
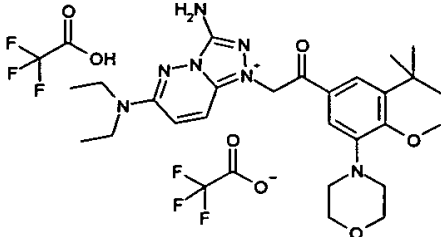
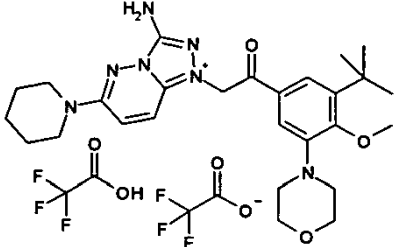
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 013		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,24	455,1 (Met-a)
Ej.: 014		Trifluoroacetato de 3-amino-6-etoxi-1-[2-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,17	481,1 (Met-a)
Ej.: 015		1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-etoxycarbonilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,34	541,3 (Met-a)
Ej.: 016		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopentiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,42	509,2 (Met-a)
Ej.: 017		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclobutoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,36	495,2 (Met-a)

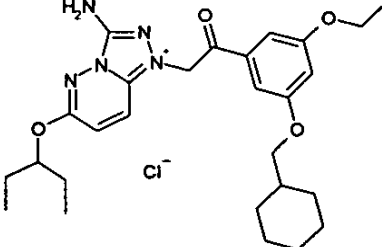
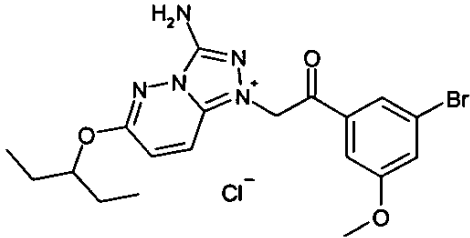
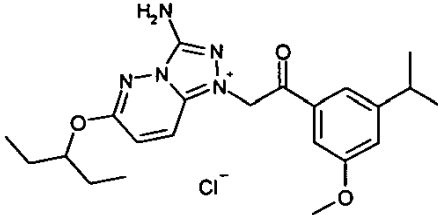
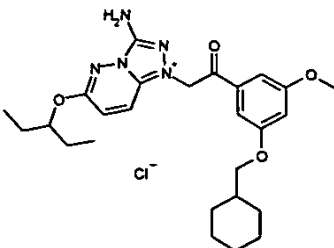
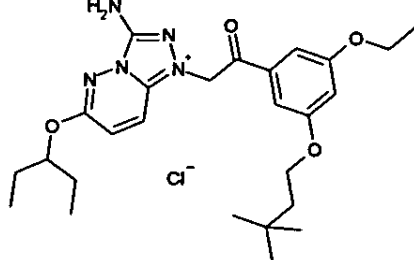
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 018		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-fenoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,34	517,3 (Met-a)
Ej.: 019		Trifluoroacetato de 3-amino-6-benciloxi-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,39	531,2 (Met-a)
Ej.: 020		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,46	511,2 (Met-a)
Ej.: 021		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclohexiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,44	523,2 (Met-a)
Ej.: 022		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,32	523,2 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 023		Cloruro-hidrocloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,35	495,1 (Met-a)
Ej.: 024		3-acetilamino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etioxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,27	511,4 (Met-a)
Ej.: 025		Trifluoroacetato de 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,32	495,1 (Met-a)
Ej.: 026		Trifluoroacetato de 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,35	496,1 (Met-a)
Ej.: 027		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,91	454,3 (Met-b)
Ej.: 028		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,51	480,1 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 029		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-5-diutoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,58	484,1 (Met-a)
Ej.: 030		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4,5-bis-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,64	536,5 (Met-a)
Ej.: 031		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-propoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,94	468,2 (Met-b)
Ej.: 032		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,92	440,2 (Met-b)
Ej.: 033		Trifluoroacetato de 3-amino-6-1-etilpropoxi(1-[2-(3-metoxi-5-trifluorometil)-fenil]-2-oxo-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,31	438,1 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 034		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,89	426,2 (Met-b)
Ej.: 035		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,95	466,3 (Met-b)
Ej.: 036		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclobutilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,99	480,2 (Met-b)
Ej.: 037		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-benciloximetil-5-terc.-butil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,97	516,3 (Met-b)
Ej.: 038		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,49	512,5 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 039		Cloruro de 3-amino-6-butoxi-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,31	426,3 (Met-a)
Ej.: 040		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,25	404,2 (Met-a)
Ej.: 041		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,41	467,3 (Met-a)
Ej.: 042		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metox-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-dietilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,42	496,4 (Met-a)
Ej.: 043		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metox-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,35	508,3 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 044		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,00	496,3 (Met-b)
Ej.: 045		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,82	448,1 (Met-b)
Ej.: 046		Cloruro de 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,86	412,5 (Met-b)
Ej.: 047		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,98	482,2 (Met-b)
Ej.: 048		Cloruro de 3-amino-1-[2-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-etoxi-fenil]-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,54	484,4 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 049		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io	1,22	424,2 (Met-a)
Ej.: 050		Trifluoroacetato de 3-amino-6-diethylamino-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil] -2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,27	481,1 (Met-a)
Ej.: 051		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,22	510,2 (Met-a)
Ej.: 052		Cloruro de 3-amino-1-[2-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,32	478,2 (Met-a)
Ej.: 053		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,29	434,1 (Met-a)

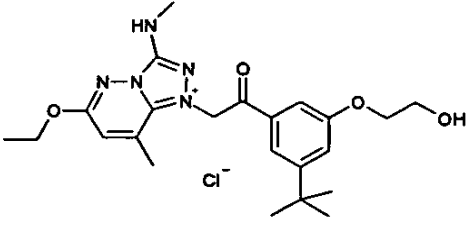
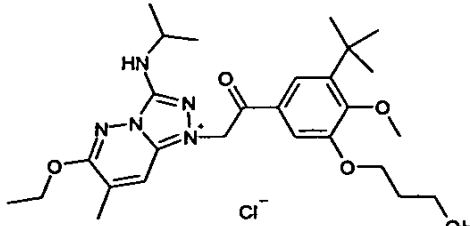
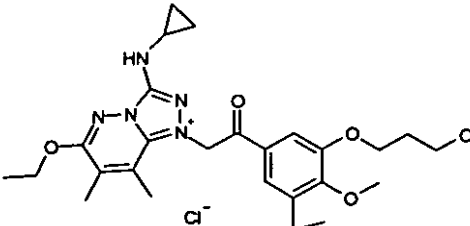
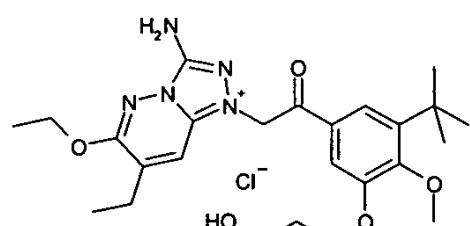
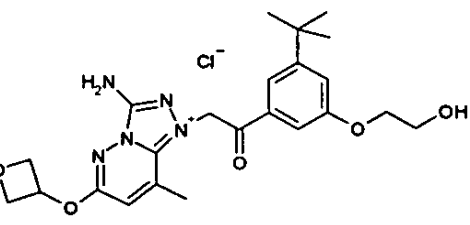
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 054		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,40	470,3 (Met-a)
Ej.: 055		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,78	414,2 (Met-b)
Ej.: 056		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,19	428,3 (Met-a)
Ej.: 057		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,45	459,2 (Met-a)
Ej.: 058		Trifluoroacetato de 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,33	551,2 (Met-a)

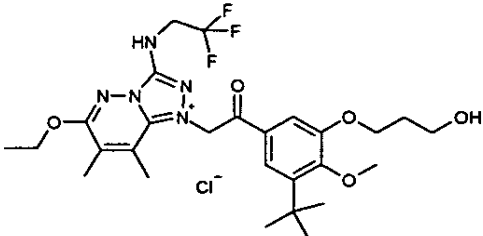
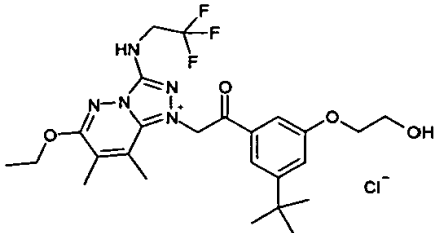
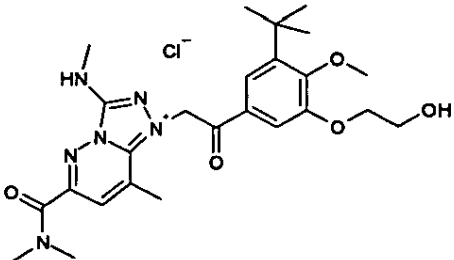
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 059		Trifluoroacetato de 3-amino-6-etil-1-{2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,16	438,0 (Met-a)
Ej.: 060		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,24	453,3 (Met-a)
Ej.: 061		Trifluoroacetato de 3-amino-6-cloro-7-dietilcarbamoil-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,46	543,1 (Met-a)
Ej.: 062		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-7-dietilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,55	558,3 (Met-a)
Ej.: 063		Trifluoroacetato de 3-amino-7-dietilcarbamoil-6-etoxi-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,24	553,2 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 064		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-7-dietilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,37	530,2 (Met-a)
Ej.: 065		Trifluoroacetato de 3-amino-6-cloro-7-dietilamino-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,28	515,0 (Met-a)
Ej.: 066		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-dietilaminocarbamoil-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,31	568,2 (Met-a)
Ej.: 067		Trifluoroacetato de 3-amino-7-dietilamino-6-etoxi-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,62	525,2 (Met-a)
Ej.: 068		Trifluoroacetato de 3-amino-8-dietilcarbamoil-6-etoxi-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,26	553,2 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 069		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-dietilamino-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,05	510,4 (Met-b)
Ej.: 070		Trifluoroacetato de 3-amino-6,7-dietoxi-1-[2-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,96	553,2 (Met-b)
Ej.: 071		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6,7-dietoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,00	513,3 (Met-b)
Ej.: 072		Trifluoroacetato de 1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-7,8-dimetil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,04	511,4 (Met-b)
Ej.: 073		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etil-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,09	539,4 (Met-b)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 074		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,03	497,3 (Met-b)
Ej.: 075		Trifluoroacetato de 1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi-7,8-dimetil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,11	553,4 (Met-b)
Ej.: 076		Cloruro de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-ciclopropil-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,10	551,4 (Met-b)
Ej.: 077		Trifluoroacetato de 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi-7-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,12	553,4 (Met-b)
Ej.: 078		Cloruro de 1-[2-(3-terc.-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-7,8-dimetil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,95	456,3 (Met-b)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 079		Cloruro de 1-(2-[3-terc.-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-oxo-etil)-6-etoxi-8-metil-3-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,93	442,3 (Met-b)
Ej.: 080		Cloruro de 1-(2-[3-terc.-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxo-etil)-6-etoxi-3-isopropilamino-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,03	514,4 (Met-b)
Ej.: 081		Cloruro de 1-(2-[3-terc.-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxo-etil)-3-ciclopropilamino-6-etoxi-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,03	526,4 (Met-b)
Ej.: 082		Cloruro de 3-amino-1-(2-[3-terc.-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxo-etil)-6-etoxi-7-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,97	486,3 (Met-b)
Ej.: 083		Cloruro de 3-amino-1-(2-[3-terc.-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-oxo-etil)-8-metil-6-(oxetan-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,08	456,2 (Met-a)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS-rt [min]	[M] ⁺ o [M+H] ⁺
Ej.: 084		Cloruro de 1-{2-[3-terc.-butil-5-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxo-etil}-6-etoxi-7,8-dimetil-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	1,02	568,3 (Met-b)
Ej.: 085		Cloruro de 1-{2-[3-terc.-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-oxo-etil}-6-etoxi-7,8-dimetil-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,99	524,3 (Met-b)
Ej.: 086		Cloruro de 1-{2-[3-terc.-butil-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-fenil]-2-oxo-etil}-6-dimetilcarbamoil-8-metil-3-metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io	0,74	499,2 (Met-b)

Ejemplos farmacológicos

Método de determinación de PAR1: Inhibición de la agregación de trombocitos mediada por PAR1

- El ensayo farmacológico de las sustancias tuvo lugar en la agregación de trombocitos inducida por TRAP (péptido activador del receptor de trombocitos) en formato de 96 pocillos. Para ello se tomó sangre de voluntarios sanos en jeringas de 20 ml en las que estaba presente 2 ml de disolución de citrato de sodio al 3,13%. Después de una centrifugación durante 20 minutos a 150 x g, se separó el plasma rico en plaquetas (PRP), y se mezcló con 1 µl de disolución PGE1 (500 µg/ml en etanol) / ml de PRP. Después de 5 minutos de incubación a TA se centrifugó durante 15 minutos a 120 xg con el fin de eliminar los leucocitos. El PRP exento de leucocitos se transfirió en porciones de 5 ml a tubitos de 15 ml de PP y se separó mediante centrifugación durante 15 minutos a 360xg para sedimentar las plaquetas. A continuación, el plasma se decantó y se re-suspendió el sedimento de plaquetas a base de 5 ml de PRP en 1 ml de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO₃ 12 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,39 mM, HEPES 10 mM, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,35%, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y se ajustó con Tyrode a un recuento de plaquetas de 3x10⁵ / microlitro (µL). 13 ml de esta suspensión celular se mezcló luego con 866 µL de disolución de CaCl₂ 10 mM y 120 µL de la misma se pipetearon por pocillo de una placa de 96 pocillos, en la que estaban dispuestos 15 µL de la sustancia a ensayar. Después de 30 minutos de incubación a TA en la oscuridad se añadieron 15 µL de una disolución de TRAP (70-100 µM) como un agonista y se registró una cinética en un aparato SpectraMax 340 a 650 nm durante 20 minutos a 37° C con sacudimiento. Se calcularon las áreas bajo las curvas de control negativo (Tyrode/DMSO) y control positivo (15 µl de agonista/DMSO) y se estableció la diferencia como el valor 100%. Las sustancias a ensayar se pipetearon en determinación doble como series de dilución, igualmente se determinó la AUC de cada una de las sustancias y se calculó el % de inhibición de las AUC frente al control. En base

al % de inhibición se determinaron, con ayuda de análisis de regresión no lineal conforme a la Ecuación de 4 Parámetros, los valores CI_{50} . La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos CI_{50} [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos CI_{50} [micro M]
1	< 0,014	3	1,08
4	0,126	8	4,4
26	0,005	32	0,006
38	0,24	39	0,037

Ensayo de unión- PAR1

- 5 Las sustancias sintetizadas se examinaron en un ensayo de unión PAR1. En este caso se examinó si las sustancias pueden inhibir la unión de un agonista de PAR1 marcado radiactivamente conocido por la bibliografía al receptor PAR1 (Ho-Sam Ahn, Mol Pharm, 51:350-356, 1997). El receptor PAR1 humano fue expresado transitoriamente en células de insectos High Five. A partir de éstas se produjo, conforme a métodos convencionales, después de 48 horas un preparado de membrana, se añadió en partes alicuotas a Tris-HCl 10 mM; EDTA 0,3 mM; EGTA 1 mM; sacarosa 250 mM pH 7,5 y se almacenó a -80°C.
- 10 Las sustancias se pre-incubaron durante 15 minutos a TA con la membrana, y luego tuvo lugar la adición del radioligando (ALA-(para-F-Phe)-Arg-ChA-homoArg-(3,4-³H-Tyr)-NH₂; aprox. 40 Ci/mMol). La concentración final del radioligando en el tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM; BSA al 0,1%; DMSO al 2%) ascendió a 20 nM, la de la membrana a 1 mg/ml. Después de un tiempo de incubación de 60 minutos, 25 µL de la
- 15 tanda se transfirieron a una placa de filtración por microtitulación de 96 pocillos MultiScreenHTS FB (razón social Millipore), que previamente había sido pre-tratada durante 5 horas a TA con una disolución acuosa al 0,75% de polietilenimina. Después, bajo succión en vacío, cada uno de los pocillos se lavó cuatro veces con 300 µL de tampón (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM). La placa se dejó luego secar durante una noche, se añadieron 100 µl de agente de centelleo por pocillo y después de 6 horas se midió en un contador de centelleo líquido Wallac
- 20 MicroBeta (razón social PerkinElmer). La unión no específica se determinó en presencia de SCH79797 100 µM (antagonista de PAR-1; razón social Tocris N° de Cat. 1592) y se sustrajo de todos los valores de medición. Como valor 100% servía un control sin inhibidor. A partir del % de los valores de inhibición de una serie de dilución de sustancias se calculó, con ayuda de un análisis de regresión no lineal conforme a la ecuación de 4 parámetros, la CI_{50} .
- 25 La Tabla 2 muestra los resultados.

Tabla 2:

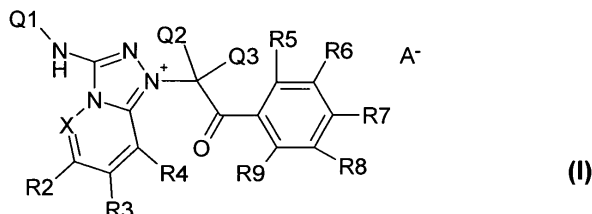
Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la unión CI_{50} [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la unión CI_{50} [micro M]
27	0,152	54	0,085
29	0,136	60	2,1
35	0,132	72	1,7
40	0,601	76	1,4

ES 2 553 588 T3

46	0,114	82	8,4
47	10		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, en donde

X representa C-R1 o N,

A⁻ representa un anión de un ácido orgánico o inorgánico,

Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-

C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R11, -OH, -O-alquilo

(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

Q2 y Q3 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R1, R2, R3 y R4 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-O-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R11, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -Si[-alquilo (C₁-C₄)]₃, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -Het (C₄-C₁₅) u -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, por -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆),

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

con la condición de que al menos uno de R1, R2, R3 o R4 no sea un átomo de hidrógeno o

R1 y R2, R2 y R3 o R3 y R4 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos en cada caso, un anillo elegido del grupo 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,2,3a,4,5,8-hexaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-oxa-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5,8-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7-tetrahidro-5H-8-oxa-1,2,3a,4,5-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-5-tia-1,2,3a,4,8-pentaaza-ciclopenta[b]naftaleno; 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1,2,3a,4,6,9-hexaaza-ciclopenta[a]naftaleno; 2,3-dihidro-5,7-dioxa-1,2,3a,4-tetraaza-s-indacina; 2,6,7,8-tetrahidro-3H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina; 2,7,8,9-tetrahidro-3H-ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2,3,6a,9a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo formado por 5 a 8 miembros, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R11 y R12, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -alquilen (C₀-C₄)-Het (C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃,

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor, o

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo está no sustituido o está sustituido, una o dos veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo

de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R4, R5, R6, R7, R8 y R9, iguales o diferentes e independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo (C₁-C₆), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen (C₀-C₄)-(CO)-N(R21)-R22, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -Si[-alquilo (C₁-C₄)]₃, -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄) o -Het (C₄-C₁₅), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆), -arilo (C₆-C₁₄), en donde arilo está no sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente una de otra, con halógeno, -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -Het (C₄-C₁₅), en donde Het está no sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente una de otra, con halógeno, -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), o está sustituido con -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo, alquilen y cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

con la condición de que al menos un R5, R6, R7, R8 o R9 no sea un átomo de hidrógeno, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; benzo[1,3]dioxol; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R21 y R22, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), -alquilen (C₀-C₄)-Het (C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor, o

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, elegido del grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente una de otra, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en el anillo de 5 a 8 miembros formado, en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

X representa C-R1 o N,

A⁻ representa un anión de un ácido orgánico o inorgánico,

Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R11, -OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde alquilo y cicloalquilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente uno de otro, con -alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₆) u -O-cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

Q2 y Q3 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,

R1, R2, R3 y R4 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₈), -O-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -CF₃, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-O-R12, -alquilen (C₀-C₄)-N(R11)-R12, cloro, -O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄) o -Het (C₄-C₁₅), en donde Het se elige del grupo acridinilo, azepino, azetidino, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, nafiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo,

- fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrol, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,
- en donde alquileo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo (C₁-C₄) o -cicloalquilo (C₃-C₆), o en alquileo los átomos de hidrógeno están reemplazados, en su totalidad o en parte, por flúor,
- R11 y R12, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆),
- R5, R6, R7, R8 y R9 son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), OH, -O-alquilo (C₁-C₈), cloro, bromo, -SF₅, -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-R22, -Het (C₄-C₁₅), -alquilen (C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -CF₃, -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -alquilen (C₀-C₆)-O-alquilen (C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄), en donde alquileo está no sustituido o está sustituido una vez con -O-alquilo (C₁-C₆),
- con la condición de que al menos un R5, R6, R7, R8 o R9 no sea un átomo de hidrógeno,
- R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9 forman, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, un anillo morfolino, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una vez con -alquilo (C₁-C₄),
- R21 y R22, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆).
3. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el compuesto de la fórmula I se elige del grupo trifluoroacetato de 1-[2-[3-acetilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-7-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-5-cloro-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-7-etoxi-6-etoxicarbonil-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-etoxicarbonil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-6-metilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-6-cloro-1-[2-(3,5-di-terc.-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-isopropoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-etoxi-1-[2-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 1-[2-[3-acetilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-3-amino-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopentiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclobutoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-benciloxi-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclohexiloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-ciclopropilmetoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4,5-bis-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-propoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-ciclobutylmetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-benciloximetil-5-terc.-butil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-butoxi-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-

b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-dietilamino-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperidin-1-il-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-
 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-(3-isopropil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-ciclohexilmetoxi-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-(3,3-dimetil-butoxi)-5-etoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 10 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(8-terc.-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-
 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-1-io, 3-amino-6-dietilamino-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(5-bromo-2,3-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 15 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-[3-terc.-butil-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-oxo-etil]-6-(1-etil-propoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-5-metoximetil-fenil)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-etoxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-cloro-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-(1-etil-propoxi)-1-[2-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-
 20 etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-etil-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etil-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io, 3-amino-6-cloro-7-dietilcarbamoil-1-[2-[3-metoxi-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-
 oxo-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io o 3-amino-1-[2-(3-terc.-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-
 cloro-7-dietilcarbamoil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-1-io.

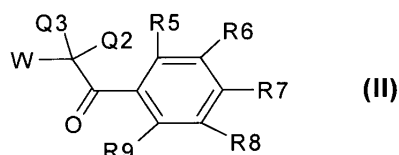
25 4. Medicamento, caracterizado por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, junto con un soporte, aditivo y/u otros principios activos y coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

5. Compuesto de fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que van acompañadas de
 30 trombosis, embolias, hipercoagulabilidad, modificaciones fibróticas o enfermedades inflamatorias.

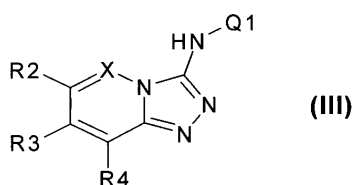
6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado por que se trata de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, enfermedades vasculares periféricas, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos embólicos o trombóticos causados por arritmias cardíacas, eventos cardiovasculares tales como restenosis después de revascularización y angioplastia e intervenciones similares tales
 35 como implantes de stent y operaciones de baipás, o la reducción del riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de rodilla y operaciones de articulación de cadera, o intervenciones que conducen a un contacto de la sangre con superficies extrañas tal como en pacientes de diálisis y pacientes con catéteres permanentes, o coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico, y sus consecuencias, crecimiento
 40 de tumores y metástasis de tumores, y enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones tales como la artritis reumatoide y la artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como depósitos fibróticos en el pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, depósitos de fibrina del ojo después de operaciones oculares, o la prevención y/o el tratamiento de cicatrices.

7. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque
 45

a) un compuesto de fórmula II,



en donde R5, R6, R7, R8, R9, Q2 y Q3 son como se definen en la fórmula I, y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en donde X, R2, R3, R4 y Q1 están definidos como en la fórmula I, con o sin la adición de bases, en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o

5 b) el compuesto de fórmula I preparado según el procedimiento a) se aísla en forma libre o se libera de una sal fisiológicamente incompatible o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se transforma en una sal fisiológicamente aceptable.

10 c) un compuesto de fórmula I, preparado según el procedimiento a), o un precursor adecuado de la fórmula I, que, en virtud de su estructura química, se manifiesta en formas enantioméricas o diastereoméricas, mediante formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y disociación de los grupos auxiliares quirales, se separa en los enantiómeros o diastereómeros puros.