

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 177**

51 Int. Cl.:

C07D 237/02 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 237/04 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2017 PCT/JP2017/008246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17150654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2017 E 17711366 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 3423440**

54 Título: **Derivado de 5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona para el tratamiento de tumores cerebrales**

30 Prioridad:

04.03.2016 JP 2016042535

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2021

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasa-machi Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KATO, TAKAHIRO;
IIDA, MASATOSHI;
TERAUCHI, YUKI;
YAMAGUCHI, KAZUYA;
HIROSE, TOSHIYUKI;
YOKOYAMA, FUMIHARU;
NISHIMORI, HIKARU;
OBUCHI, YUTAKA;
NABESHIMA, HIROSHI y
TAKAKI, EMIRI**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 862 177 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

Derivado de 5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona para el tratamiento de tumores cerebrales

5 Campo técnico

La presente invención puede referirse a un derivado de 5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona que tiene actividad antitumoral, en particular, actividad antitumoral en el cerebro.

10 Técnica anterior

Desde que se usó clínicamente por primera vez en el mundo la mostaza nitrogenada como fármaco antineoplásico en la década de 1940, se han desarrollado muchos fármacos antitumorales hasta ahora. Sin embargo, muchos de estos fármacos antitumorales también pueden mostrar acción citotóxica frente a células normales, y por tanto pueden mostrar efectos secundarios graves tales como disfunción gastrointestinal, mielosupresión y pérdida del cabello. Por tanto, la mayoría de estos fármacos antitumorales están limitados en cuanto a su uso y con frecuencia muestran efectos parciales y de corta duración. Junto con los recientes desarrollos en biología molecular, se ha intentado identificar dianas moleculares más altamente selectivas para tumores para mejorar el efecto y los efectos secundarios y tales ensayos han logrado cierto avance. Sin embargo, los efectos positivos no se esperan tanto en tumores que tienen una baja expresión/contribución de dianas moleculares y los efectos secundarios no son tan bajos como se desea. Por tanto, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos.

Se conocen algunos fármacos antitumorales que tienen un resto fenildihidropiridazinona que comprende la presente invención, pero todas estas estructuras son diferentes de la de la presente invención (documento de patente 1 y documento de patente 2).

Lista de referencias**Bibliografía de patentes**

[PL 1] Documento WO 2009/114993

[PL 2] Documento WO 2014/164704

35 Sumario de la invención**Problema técnico**

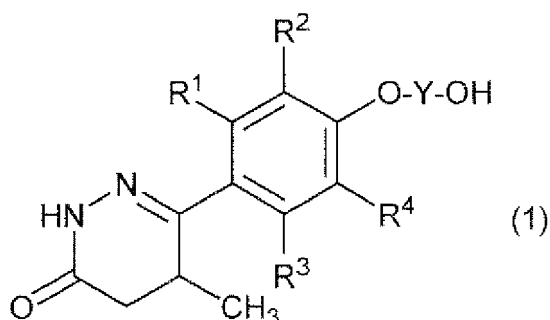
El principal propósito de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un potente efecto anticanceroso, bajos efectos secundarios, que se espere que tenga buena solubilidad en agua.

Solución al problema

Los presentes inventores han estudiado intensamente y entonces han encontrado que un nuevo compuesto representado por la siguiente fórmula (1) tiene una potente actividad antitumoral, particularmente actividad antitumoral en el cerebro. Basándose en los nuevos hallazgos, se ha completado la presente invención. La presente invención proporciona un derivado de 5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (algunas veces denominado a continuación en el presente documento "el presente compuesto"). La presente invención se menciona principalmente a continuación.

(Término 1) Compuesto de fórmula (1):

[Fórmula química 1]



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en el que

de R¹ a R⁴ son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C₁₋₆, grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, grupo alqueno C₂₋₆, grupo alcoxilo C₁₋₆ o grupo alcoxilo C₁₋₆ halogenado con la condición de que uno o dos de R¹ a R⁴ son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno, e

Y es grupo alqueno C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, en el que el grupo alqueno o alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C₁₋₆, halógeno y grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alqueno o alqueno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

(Término 2) Compuesto según el término 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dos cualesquiera de R¹ a R⁴ son átomos de hidrógeno.

(Término 3) Compuesto según el término 1 ó 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que de R¹ a R⁴ son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C₁₋₄, grupo alquilo C₁₋₄ halogenado, grupo alqueno C₂₋₄, grupo alcoxilo C₁₋₄ o grupo alcoxilo C₁₋₄ halogenado.

(Término 4) Compuesto según el término 1 ó 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que de R¹ a R⁴ son independientemente átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, OH, CN, grupo alquilo C₁₋₄, grupo vinilo o grupo alcoxilo C₁₋₄.

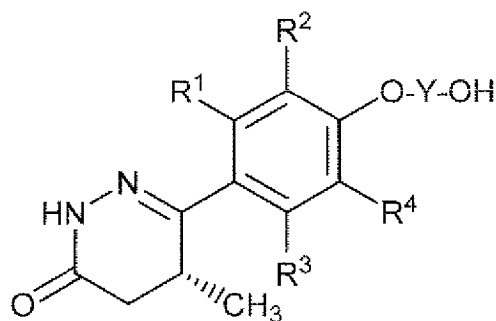
(Término 5) Compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo alqueno o alqueno en Y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C₁₋₄, halógeno y grupo alquilo C₁₋₄ halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alqueno o alqueno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

(Término 6) Compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un átomo de carbono del grupo alqueno o alqueno en Y está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C₁₋₄ y grupo alquilo C₁₋₄ halogenado, además, cuando el átomo de carbono está sustituido con dos sustituyentes, cada átomo de carbono que puede estar sustituido en los dos sustituyentes pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

(Término 7) Compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo alqueno o alqueno en Y no tiene ningún sustituyente.

(Término 8) Compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 7 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (1) está representado en la siguiente fórmula.

[Fórmula química 2]



(Término 9) Compuesto según el término 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

ejemplo 1:

6-[3-bromo-5-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 2:

6-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 7:

6-[3-cloro-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 12:

6-[3-bromo-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 19:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 22:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 24:

6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 26:

6-[3-bromo-5-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 31:

6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 36:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 40:

6-{3-cloro-4-[(2R)-2-hidroxipropoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 44:

6-{3-cloro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 47:

6-{3-cloro-2-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 48:

6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 53:

6-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 54:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 55:

6-[3-cloro-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 57:

5 6-[3-bromo-5-cloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 59:

10 6-[2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 64:

15 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 69:

20 6-[3-bromo-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 72:

25 6-[3-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 99:

30 6-[3-cloro-5-fluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 100:

35 6-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 109:

40 6-[3,5-dicloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 112:

45 6-[3-bromo-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 113:

50 6-[3-cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 118:

55 (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 120:

60 (5R)-(-)-6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 124:

65 (5R)-(-)-6-[2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 125:

(5R)-(-)-6-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 127:

60 (5R)-(-)-6-[3-bromo-5-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
ejemplo 131:

65 6-[3-cloro-2,5-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 137:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 140:

6-[3-cloro-2,5-difluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 142:

6-[3-cloro-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 148:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 151:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 155:

6-(3-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 159:

6-[3-cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 160:

6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 167:

6-[3-cloro-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 168:

6-[3-bromo-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

ejemplo 170:

6-[3,5-dicloro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, y

ejemplo 184:

6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona.

(Término 10) Composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 9 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(Término 11) Agente para tratar tumor maligno, que comprende el compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 9 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(Término 12) Compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir tumor maligno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 9 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

(Término 13) Composición farmacéutica según el término 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de tumor maligno.

(Término 14) Uso del compuesto según uno cualquiera de los términos 1 a 9 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un agente para tratar tumor maligno.

Preferiblemente, el tumor maligno definido en los términos anteriores 11 a 14 es particularmente tumor cerebral.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para tratar tumor, particularmente tumor maligno, en más detalle, el compuesto es útil como nuevo agente para tratar tumor cerebral infantil seleccionado del grupo que consiste en astrocitoma, meduloblastoma maligno, tumor de células germinales, craneofaringioma y ependimoma; tumor cerebral de adulto seleccionado del grupo que consiste en glioma, meningioma, adenoma hipofisiario y tumor de vaina de los nervios; cáncer de cabeza y cuello seleccionado del grupo que consiste en cáncer de seno maxilar, cáncer faríngeo (por ejemplo cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo), cáncer laríngeo, cáncer bucal (por ejemplo cáncer de labios, cáncer de lengua) y cáncer de las glándulas salivales (por ejemplo cáncer de la glándula parótida); cáncer y tumor torácico seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, timoma y mesotelioma; cáncer y tumor gastrointestinal seleccionado del grupo que consiste en cáncer esofágico, cáncer de hígado, cáncer de hígado primario, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conductos biliares, cáncer gástrico, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer rectal, cáncer anal), cáncer pancreático y tumor endocrino pancreático; cáncer y tumor urológico seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pene, cáncer pélvico renal/de uréter, cáncer de células renales, tumor de testículos (también denominado neoplasma de testículos), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, tumor de Wilms y carcinoma urotelial; cáncer y tumor ginecológico seleccionado del grupo que consiste en cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer endometrial, sarcoma uterino, coriocarcinoma, cáncer vaginal, cáncer de mama, cáncer de ovarios y tumor de células germinales de ovarios; sarcoma de tejidos blandos de adulto e infantil; tumor óseo seleccionado del grupo que consiste en osteosarcoma y tumor de Ewing; cáncer y tumor de tejidos endocrinos seleccionado del grupo que consiste en carcinoma corticosuprarrenal y cáncer de tiroides; leucemia y linfoma maligno seleccionado del grupo que consiste en linfoma maligno, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia-linfoma de células T de adulto, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica; o cáncer y tumor de piel seleccionado del grupo que consiste en trastorno mieloproliferativo crónico, melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y micosis fungoide. En particular, se espera que el compuesto de la presente invención tenga una alta seguridad, por ejemplo, porque el compuesto no tiene ninguna acción mielosupresora o similar que es un efecto secundario que se produce con frecuencia en el uso de un agente contra tumores malignos convencional. Además, el compuesto tiene una buena solubilidad en agua, por tanto se espera que se use en el tratamiento mediante diversas maneras de administración.

Descripción de realizaciones

El compuesto de la presente invención puede estar en forma de hidrato y/o solvato y por tanto el presente compuesto también abarca un hidrato y/o solvato del mismo.

El compuesto de la presente invención puede tener un átomo de carbono quiral u opcionalmente más átomos de carbono quirales. A menos que se indique lo contrario, el presente compuesto también abarca todos los estereoisómeros del mismo.

El compuesto de fórmula (1) puede tener un carbono quiral en la 5ª posición de su resto 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona. A menos que se indique lo contrario en este caso, el compuesto de fórmula (1) puede abarcar todos los estereoisómeros, preferiblemente un estereoisómero que tiene configuración R en la 5ª posición.

Además, el compuesto de fórmula (1) (forma deuteriada) en el que uno cualquiera o más átomos de ^1H se sustituyen por átomos de $^2\text{H(D)}$, se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

Puede existir un polimorfismo en un cristal del compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por tanto tal polimorfismo de cristal también se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

A continuación se explica cada término usado en el presente documento.

El término “halógeno” en el presente documento significa átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. Preferiblemente, es átomo de flúor o átomo de cloro.

El término “grupo alquilo” en el presente documento significa un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, el “alquilo C_{1-4} ” o “alquilo C_{1-6} ” significa un alquilo que tiene 1 - 4 ó 1 - 6 átomos de carbono, respectivamente. El “alquilo C_{1-4} ” incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El “alquilo C_{1-6} ” incluye pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo, además del alquilo C_{1-4} anterior.

El término “grupo alquilo halogenado” significa un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno que pueden sustituirse están sustituidos por uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Por ejemplo, el término “grupo alquilo C_{1-6} halogenado” significa un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno que pueden sustituirse están sustituidos por el uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, e incluye, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, heptafluoropropilo, 3-bromopropilo, nonafluorobutilo, tridecafluorohexilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropilo,

3,3,3-trifluoropropilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, y es preferiblemente trifluorometilo.

El término "grupo alquenilo C₂₋₆" significa un grupo de hidrocarburo C₂₋₆ insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 3 dobles enlaces carbono-carbono. Preferiblemente, es "grupo alquenilo C₂₋₄". El "grupo alquenilo C₂₋₆" incluye, por ejemplo, etenilo (es decir, grupo vinilo), propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "grupo alcoxilo" significa "grupo alquil-O-". Por ejemplo, el "grupo alcoxilo C₁₋₆" significa "grupo alquil C₁₋₆-O-", en el que la parte "alquilo C₁₋₆" es tal como se definió en el "alquilo C₁₋₆" anteriormente definido. Preferiblemente, es "grupo alcoxilo C₁₋₄". El "grupo alcoxilo C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo.

El término "grupo alquilenilo" significa un grupo de hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, el "grupo alquilenilo C₁₋₆" significa un grupo alquilenilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono. El "grupo alquilenilo C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, pentileno, 1-metilbutileno, 2-metilbutileno, hexileno, 2-etilbutileno y 1,3-dimetilbutileno.

El término "grupo alquenilenilo" significa un grupo de hidrocarburo divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1 o más dobles enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, el "grupo alquenilenilo C₂₋₆" significa un grupo alquilenilo C₂₋₆ que tiene 1 - 3 dobles enlaces carbono-carbono. El "grupo alquenilenilo C₂₋₆" incluye, por ejemplo, grupo etinilenilo, grupo propinilenilo, grupo butinilenilo, grupo pentinilenilo y grupo hexinilenilo.

En la expresión "un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquilenilo o alquenilenilo y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquilenilo o alquenilenilo, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquilenilo o alquenilenilo, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros" en Y, el término "átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquilenilo o alquenilenilo" significa un átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquilo C₁₋₆ o el grupo alquilo C₁₋₆ halogenado que se selecciona como sustituyente del grupo alquilenilo o alquenilenilo en Y, y el término "anillo de carbono de 3 a 6 miembros" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y un producto halogenado de los mismos.

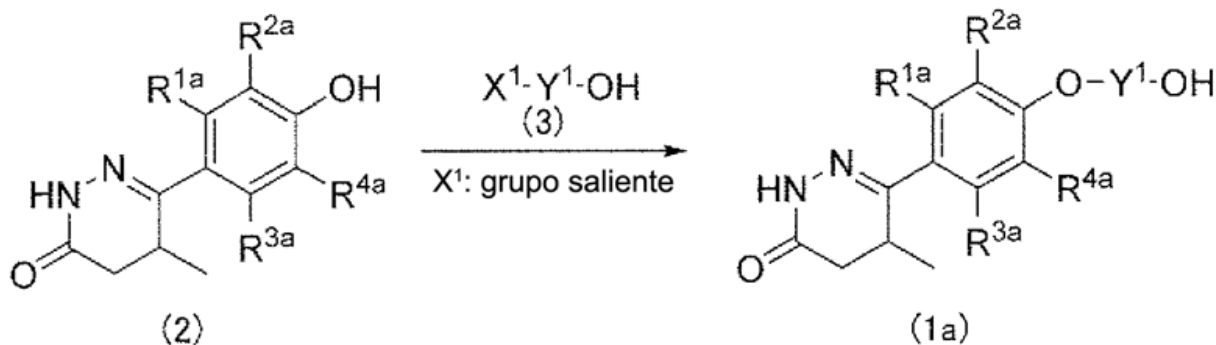
El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, como sal de adición de ácido, una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, perclorato y fosfato, una sal de ácido orgánico tal como oxalato, malonato, maleato, fumarato, lactato, malato, citrato, tartrato, benzoato, trifluoroacetato, acetato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y trifluorometanosulfonato, y una sal de aminoácido tal como glutamato y aspartato; y como sal básica, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, y sal de amonio.

Procedimiento general para preparar el presente compuesto

El compuesto de 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona anterior de fórmula (1) o una sal del mismo puede prepararse de una manera general de síntesis orgánica, por ejemplo, de la siguiente manera, pero la presente invención no debe limitarse a la misma. Los compuestos materiales usados en el presente documento pueden obtenerse a partir de productos comercialmente disponibles o prepararse de una manera convencional según sea apropiado.

[Fórmula química 3]

Esquema 1



En el que de R^{1a} a R^{4a} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, CN, grupo alquilo C₁₋₆, grupo alquilo C₁₋₆ halogenado, grupo alquenilo C₂₋₆, grupo alcoxilo C₁₋₆ o grupo alcoxilo C₁₋₆ halogenado, con la condición de que uno o dos de R^{1a} a R^{4a} son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean

átomos de hidrógeno. X^1 designa un grupo saliente. Y^1 es grupo alquileo C_{1-6} o alquenileno C_{2-6} , en el que el grupo alquileo o alquenileno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , grupo flúor y grupo alquilo C_{1-6} fluorado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquileo o alquenileno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquileo o alquenileno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquileo o alquenileno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

Según el método mostrado en el esquema 1, el compuesto (1a) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (2) y compuesto (3), en un disolvente apropiado o sin disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

El grupo saliente X^1 usado en el presente documento incluye grupo halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; grupo sulfoniloxilo sustituido tal como grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (por ejemplo metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo), grupo arilsulfoniloxilo C_{6-14} (por ejemplo bencenosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo) y grupo aralquilsulfoniloxilo C_{7-16} (por ejemplo bencilsulfoniloxilo); grupo aciloxilo tal como acetoxilo y benzoiloxilo; grupo oxilo sustituido con heterociclilo o arilo tal como succinimida, benzotriazol, quinolina y 4-nitrofenilo; y heterociclilo tal como imidazol.

El disolvente usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de disolventes conocidos a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano (THF), dietil éter, dimetil éter de dietilenglicol (diglima) y dimetil éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), hexametilfosfato-triamida y acetonitrilo; y una mezcla de los mismos.

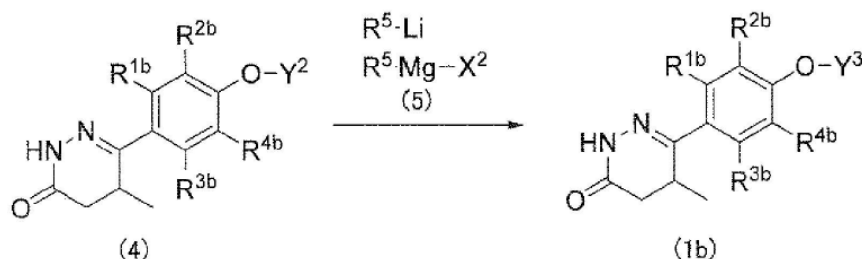
El compuesto básico usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de compuestos básicos conocidos, que incluyen, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; un acetato tal como acetato de sodio y acetato de potasio; un metal alcalino tal como sodio y potasio; sales inorgánicas tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; un alcóxido inferior de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; una base orgánica tales como trietilamina, diisopropilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Estos compuestos básicos pueden usarse como componente individual o en una combinación de dos o más componentes.

Si es necesario, en la reacción, puede usarse yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio y yoduro de sodio como acelerador de la reacción.

La cantidad de compuesto (3) usado en el presente documento es generalmente de al menos aproximadamente 0,5 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 10 moles por un mol de compuesto (2). La cantidad del compuesto básico usado en el presente documento es generalmente de aproximadamente 0,5 a 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 6 moles por un mol de compuesto (2). La reacción anterior se lleva a cabo generalmente a de 0°C a 250°C , preferiblemente a de 0°C a 200°C , a presión habitual o presión aumentada, y la reacción se completa en aproximadamente de 1 a 80 horas. Además, la reacción puede llevarse a cabo con irradiación por microondas.

[Fórmula química 4]

Esquema 2



En el que de R^{1b} a R^{4b} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} halogenado, grupo alquenilo C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} halogenado, con la condición de que uno o dos de R^{1b} a R^{4b} son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean

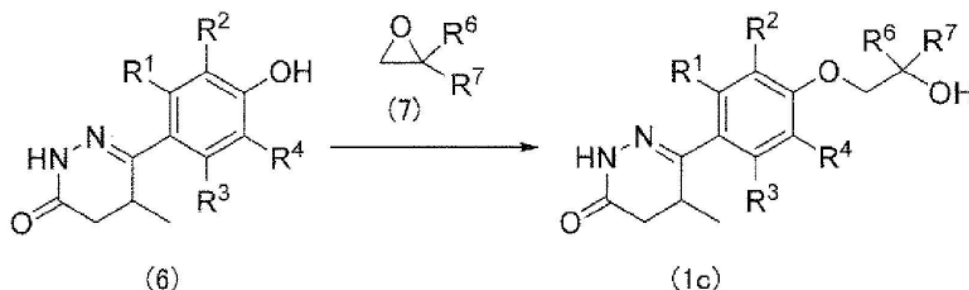
átomos de hidrógeno. Y^2 es grupo alquilo C_l o grupo alquenilo C_m que tiene un grupo oxo, en el que el grupo alquilo o alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alquenilo y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquilo o alquenilo, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alquenilo, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros, con la condición de que el átomo de carbono al que se une el grupo oxo no está junto al átomo de halógeno o el átomo de oxígeno entre el anillo de benceno e Y^2 , y el grupo oxo no está unido al carbono de olefina. R^5 es un grupo alquilo C_n . X^2 es átomo de halógeno. Y^3 es grupo alquilo C_{3-6} o alquenilo C_{4-6} que tiene un grupo hidroxilo, en el que el grupo alquilo o alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alquenilo y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquilo o alquenilo, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alquenilo, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros, con la condición de que el átomo de carbono al que se une el grupo hidroxilo no está junto al átomo de halógeno o el átomo de oxígeno entre el anillo de benceno e Y^3 , y el grupo hidroxilo no está unido al carbono de olefina, y el grupo hidroxilo no es alcohol primario. l es un número entero de 2 a 5, m es un número entero de 3 a 5 y n es un número entero de 1 a 4, con la condición de que $l + n \leq 6$, y $m + n \leq 6$.

Según el método mostrado en el esquema 2, el compuesto (1b) que tiene grupo hidroxilo en Y^3 puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (4) que tiene grupo oxo en Y^2 con reactivo de Grignard (R^5MgX^2) o reactivo de litio (R^5Li) en un disolvente inerte apropiado tal como dietil éter y THF.

La cantidad del reactivo de Grignard (R^5MgX^2) o reactivo de litio (R^5Li) de fórmula (5) usado en el presente documento es generalmente de al menos aproximadamente 0,5 moles, preferiblemente de aproximadamente 3 a 10 moles por un mol de compuesto (4). La reacción anterior se lleva a cabo generalmente a de $-78^\circ C$ a temperatura ambiente, preferiblemente a de $0^\circ C$ a temperatura ambiente, y la reacción se completa en aproximadamente de 1 a 24 horas.

[Fórmula química 5]

Esquema 3



En el que de R^1 a R^4 son tal como se definieron anteriormente. R^6 y R^7 son independientemente átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-6} o grupo alquilo C_{1-6} halogenado. R^6 y R^7 pueden combinarse entre sí en cada átomo de carbono que puede estar sustituido en R^6 y R^7 para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

Según el método mostrado en el esquema 3, el compuesto (1c) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (6) y compuesto (7), en un disolvente apropiado, en presencia de un compuesto básico.

El disolvente usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de disolventes conocidos a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, disolventes polares tales como DMF, DMSO y acetonitrilo; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina y parafina líquida; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol y terc-butanol; éteres tales como THF, dioxano, dipropil éter, dietil éter y diglima; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de terc-butilo; y una mezcla de los mismos.

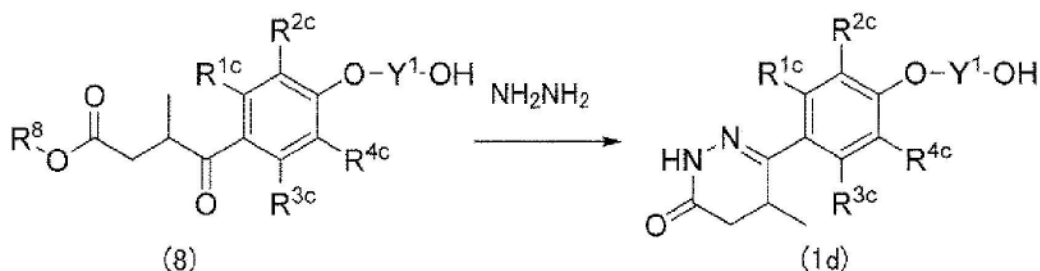
El compuesto básico usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de compuestos básicos conocidos, que incluyen, por ejemplo los compuestos básicos indicados en el esquema 1.

La cantidad de compuesto (7) usado en el presente documento es generalmente de aproximadamente 0,5 a 5 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 3 moles por un mol de compuesto (6). La cantidad del compuesto básico usado en el presente documento es generalmente de aproximadamente 0,1 a 5 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 moles, por un mol de compuesto (6).

La reacción anterior puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera: se disuelve compuesto (6) en un disolvente de reacción, se añade un compuesto básico a la disolución con agitación helada o a temperatura ambiente, se agita la mezcla de reacción a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 1 hora, se añade compuesto (7) a la misma y después se agita la mezcla de reacción generalmente a de temperatura ambiente a 100°C, preferiblemente a de 50 a 80°C, durante de 30 minutos a 60 horas, preferiblemente de 1 a 50 horas.

[Fórmula química 6]

Esquema 4



En el que de R^{1c} a R^{4c} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} fluorado, grupo alqueno C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} fluorado, con la condición de que uno o dos de R^{1c} a R^{4c} son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno. R^8 es grupo alquilo C_{1-6} . Y^1 es tal como se definió anteriormente.

Según el método mostrado en el esquema 4, el compuesto (1d) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (8) e hidrazina, en un disolvente apropiado, en presencia o ausencia de un compuesto ácido.

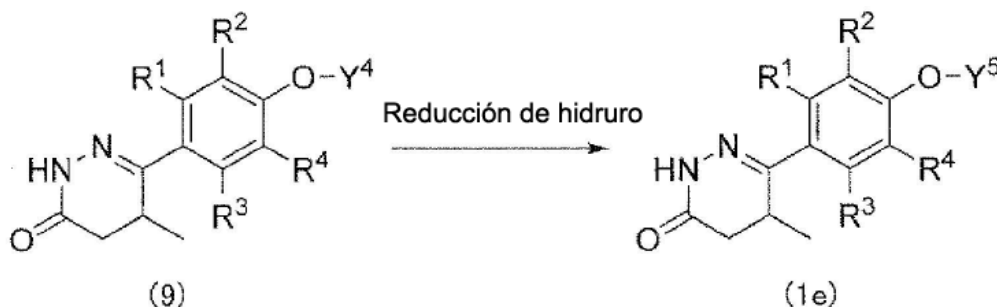
El disolvente usado en el presente documento es un disolvente inerte, que incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; ácido acético; y agua; preferiblemente etanol.

La hidrazina usada en el presente documento es generalmente un hidrato de la misma o una sal de ácido mineral de la misma tal como clorhidrato y sulfato. La cantidad de hidrazina usada en el presente documento es generalmente de aproximadamente uno o más moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a 3 moles por un mol de compuesto (8).

La temperatura de reacción no está limitada de manera específica, lo cual incluye una temperatura de desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del disolvente usado, y es preferible calentar los medios de reacción para fomentar la reacción. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 horas.

[Fórmula química 7]

Esquema 5



En el que de R^1 a R^4 son tal como se definieron anteriormente. Y^4 es grupo alquilo C_{1-6} o alqueno C_{2-6} que tiene grupo oxo, en el que el grupo alquilo o alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alqueno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquilo o alqueno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquilo o alqueno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros, con la condición de que el átomo de carbono al que se une el grupo oxo no está junto al átomo de halógeno o el átomo de oxígeno entre el anillo de benceno e Y^4 , y el grupo oxo no está unido

al carbono de olefina. Y^5 representa un sustituyente en el que el resto grupo oxo de Y^4 se reduce para dar un grupo hidroxilo.

Según el método mostrado en el esquema 5, el compuesto (1e) que tiene grupo hidroxilo en Y^5 puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (9) que tiene grupo oxo en Y^4 con un agente reductor de hidruro en un disolvente apropiado.

El agente reductor de hidruro usado en el presente documento incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de cinc y estos agentes reductores de hidruro pueden usarse como componente individual o en una combinación de dos o más componentes. La reducción con un agente reductor de hidruro puede llevarse a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol y 2-propanol; y éteres tales como THF, dietil éter, diisopropil éter y diglima. Estos disolventes pueden usarse como disolvente individual o en una combinación de dos o más disolventes.

La temperatura de reacción no está limitada de manera específica, que es generalmente a de -60 a 150°C , preferiblemente a de -30 a 100°C . El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 15 horas.

[Fórmula química 8]

Esquema 6



En el que de R^1 a R^4 son tal como se definieron anteriormente. Y^6 es grupo alquileo C_{1-5} o alquenileno C_{2-5} , en el que el grupo alquileo o alquenileno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquileo o alquenileno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquileo o alquenileno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquileo o alquenileno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros. R^9 es grupo alquilo C_{1-6} .

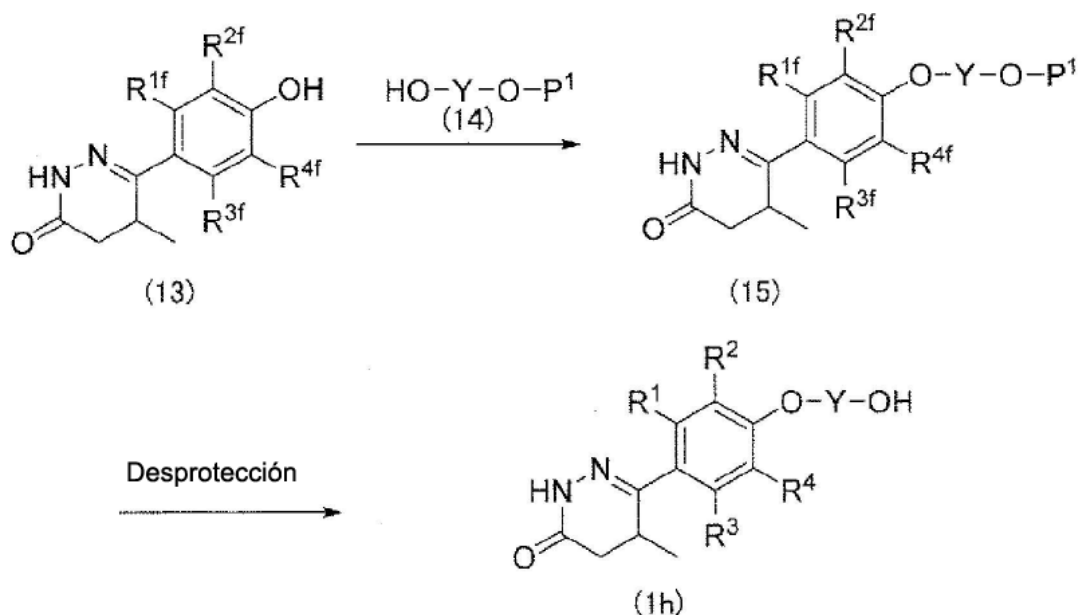
Según el método mostrado en el esquema 6, el compuesto (1f) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (10) con un agente reductor de hidruro en un disolvente apropiado.

El agente reductor de hidruro usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio y borohidruro de litio-trimetoxiborano. Estos agentes reductores pueden usarse como componente individual o en una combinación de dos o más componentes. La cantidad del agente reductor de hidruro usado en el presente documento es generalmente al menos equimolar con respecto al compuesto (1f), preferiblemente en el intervalo de equimolar a 15 veces molar.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; éteres tales como THF, dietil éter, diisopropil éter y diglima; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; o una mezcla de los mismos, a de aproximadamente -60°C a 150°C , preferiblemente de -30°C a 100°C , generalmente durante de aproximadamente 10 minutos a 40 horas.

[Fórmula química 10]

Esquema 8



5

En el que de R^{1f} a R^{4f} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para grupo hidroxilo (a continuación en el presente documento, esto se abrevia como "grupo hidroxilo protegido"), CN, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} halogenado, grupo alquenilo C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} halogenado, con la condición de que uno o dos de R^{1f} a R^{4f} son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno. P^1 es un grupo protector para grupo hidroxilo. Cuando uno o más de R^{1f} a R^{4f} son grupo hidroxilo protegido, el grupo protector puede eliminarse al mismo tiempo que la desprotección de P^1 . De R^1 a R^4 e Y son tal como se definieron anteriormente.

10

El grupo protector para grupo hidroxilo usado en el presente documento no está limitado a menos que afecte negativamente a la reacción. El grupo protector incluye, por ejemplo, un grupo protector sililo (por ejemplo trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo), un grupo protector acetal (por ejemplo tetrahidropirano (THP), metoximetilo (MOM), metiltimetilo, etoxietilo, benciloximetilo) y un grupo protector acilo (por ejemplo acetilo, propionilo, pivaloilo, terc-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo o 4-nitrobenzoílo).

20

Según el método mostrado en el esquema 8, el compuesto (15) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (13) y compuesto (14), en un disolvente apropiado, en presencia del reactivo de Mitsunobu y una fosfina.

El reactivo de Mitsunobu incluye, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo). La cantidad de reactivo de Mitsunobu usado en el presente documento es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por un mol de compuesto (13) mostrado en el esquema 8. La cantidad de compuesto (14) usado en el presente documento es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por un mol de compuesto (13) mostrado en el esquema 8. El reactivo de fosfina usado en el presente documento incluye, por ejemplo, trifenilfosfina y tributilfosfina. La cantidad de reactivo de fosfina usado en el presente documento es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por un mol de compuesto (13) mostrado en el esquema 8.

30

El disolvente usado en el presente documento no está limitado a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente preferido usado en el presente documento incluye, por ejemplo, tolueno, benceno, THF, 1,4-dioxano, DMF, N,N-dimetilacetamida, NMP, DMSO y una mezcla de los mismos.

35

La temperatura de reacción es generalmente a de -78 a 200°C , preferiblemente a de 0 a 50°C . El tiempo de reacción es generalmente de 5 minutos a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 10 horas.

Según el método mostrado en el esquema 8, el compuesto (1h) puede prepararse desprotegiendo el compuesto (15).

40

Cuando el grupo protector para grupo hidroxilo es un grupo protector de tipo sililo, la desprotección puede llevarse a cabo mediante hidrólisis en condición ácida o usando un ión fluoruro. Por ejemplo, en el caso de grupo terc-butildimetilsililo seleccionado como grupo protector sililo, la reacción de desprotección se lleva a cabo con un ión fluoruro. Las fuentes de ión fluoruro adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de

45

hidrógeno-piridina, preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad del compuesto de flúor usado en el presente documento es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por un mol de compuesto (15) mostrado en el esquema 8.

- 5 El disolvente usado en el presente documento no está limitado a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, THF, acetonitrilo y cloruro de metileno.

10 La reacción de desprotección puede llevarse a cabo a de 0°C a una temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es generalmente de 5 minutos a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 10 horas.

15 Cuando el grupo protector para grupo hidroxilo es un grupo protector acetal tal como un grupo metoximetilo, la desprotección puede llevarse a cabo generalmente usando una condición de hidrólisis ácida. El "ácido" usado en la hidrólisis ácida incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico y ácido fosfórico, preferiblemente ácido clorhídrico. La cantidad del ácido está en el intervalo, de manera adecuada, de 1 a 1000 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles por un mol de compuesto (15) mostrado en el esquema 8.

20 El disolvente usado en el presente documento no está limitado a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, diclorometano, metanol y agua.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de un compuesto material usado en el presente documento, la temperatura de reacción u otros factores, pero de manera adecuada está en el intervalo de 0,5 horas a 24 horas.

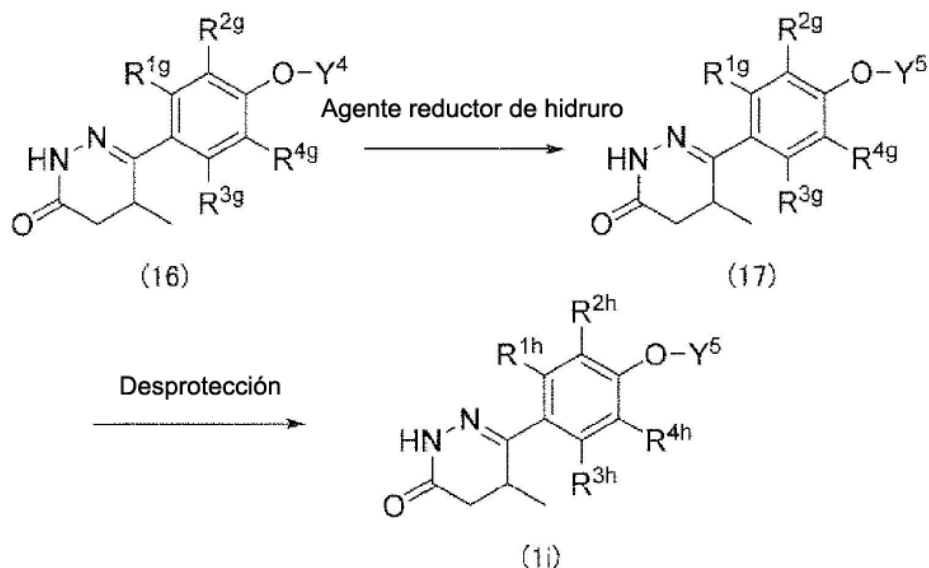
25 Cuando el grupo protector para grupo hidroxilo es un grupo protector de tipo acilo, la desprotección puede llevarse a cabo generalmente usando una condición de hidrólisis básica. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y terc-butanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; éteres tales como dietil éter, dioxano, THF, monoglima y diglima; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; DMSO; DMF; hexametilfosfato-triamida; y una mezcla de los mismos. El compuesto básico usado en el presente documento incluye, por ejemplo, carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; e hidróxidos de metal tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de litio. Estos compuestos básicos pueden usarse como componente individual o en una combinación de dos o más componentes.

35 La reacción de hidrólisis puede avanzar generalmente a de 0 a 200°C, preferiblemente a de 0 a 150°C, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente de 10 minutos a 50 horas.

40 Cuando hay varios grupos protectores para grupo hidroxilo en de R^{1f} a R^{4f} y P¹, los grupos protectores pueden ser iguales o diferentes. Si los grupos protectores son diferentes, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo combinando varias condiciones de desprotección adecuadas para cada grupo protector.

[Fórmula química 11]

Esquema 9



5

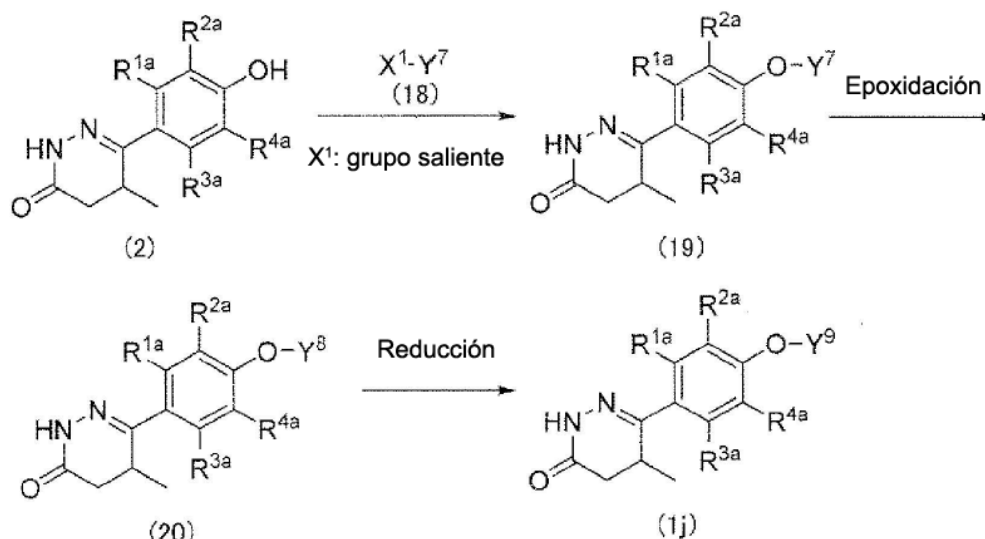
En el que de R^{1g} a R^{4g} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, grupo hidroxilo protegido, CN, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} halogenado, grupo alqueno C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} halogenado, con la condición de que al menos uno de R^{1g} a R^{4g} es grupo hidroxilo protegido, uno o dos de los mismos son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno. De R^{1h} a R^{4h} son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} halogenado, grupo alqueno C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} halogenado, con la condición de que al menos uno de R^{1h} a R^{4h} es grupo hidroxilo, uno o dos de los mismos son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno. El grupo hidroxilo protegido en el compuesto (17) se desprotege para dar OH en la misma posición en el compuesto (1i). Y^4 e Y^5 son tal como se definieron anteriormente.

La reacción de compuesto (16) y un agente reductor de hidruro puede llevarse a cabo en una condición de reacción similar a la reacción del esquema 5.

La desprotección de compuesto (17) puede llevarse a cabo en una condición de reacción similar a la reacción del esquema 8.

[Fórmula química 12]

Esquema 10



En el que de R^{1a} a R^{4a} y X^1 son tal como se definieron anteriormente. Y^7 es grupo alquenilo C_{2-6} , en el que el grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alquenilo y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alquenilo, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alquenilo, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros. Y^8 representa un grupo en el que el doble enlace en el grupo alquenilo de Y^7 se convierte en un grupo epoxilo. Y^9 representa un grupo en el que el grupo epoxilo de Y^8 se somete a apertura de anillo.

La reacción de compuesto (2) y compuesto (18) puede llevarse a cabo en una condición de reacción similar a la reacción del esquema 1.

Según el método mostrado en el esquema 10, el compuesto (20) puede prepararse haciendo reaccionar compuesto (19) y un oxidante en un disolvente apropiado o sin disolvente. El oxidante usado en el presente documento incluye, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, oxona y peróxido de hidrógeno. El disolvente usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de disolventes conocidos a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; alcoholes tales como metanol y etanol; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano y dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y butironitrilo; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y formiato de metilo; amidas tales como DMF y N,N-dimetilacetamida; y una mezcla de los mismos.

La cantidad del oxidante usado en el presente documento es generalmente de aproximadamente 1 a 5 moles por un mol de compuesto (19). La reacción anterior se lleva a cabo generalmente a de 0°C a 100°C , preferiblemente a de 0°C a temperatura ambiente, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente de 0,5 a 24 horas.

Según el método mostrado en el esquema 10, el compuesto (1j) puede prepararse mediante apertura de anillo del compuesto (20) en la condición de hidrogenación, en un disolvente apropiado, en presencia de un compuesto de paladio.

El agente reductor usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrógeno y formiato de amonio y estos agentes reductores pueden usarse como componente individual o en una combinación de dos componentes.

El compuesto de paladio usado en el presente documento incluye, por ejemplo, paladio-carbono (al 10% p/p). La cantidad de compuesto de paladio usado en el presente documento es generalmente de 0,01 a 0,5 moles por un mol de compuesto (20).

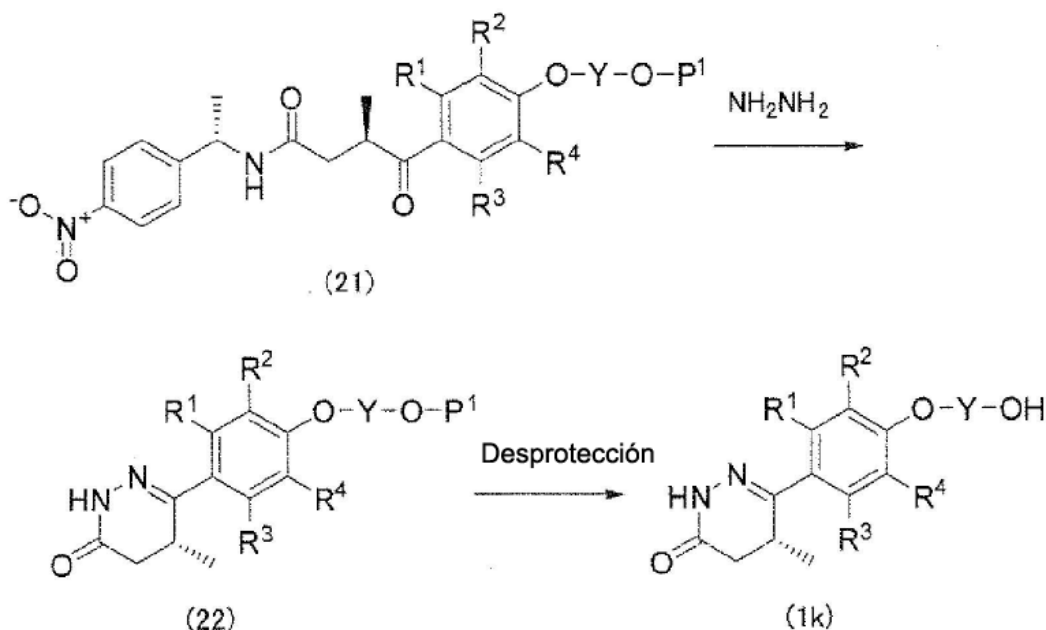
El disolvente usado en el presente documento puede elegirse ampliamente de disolventes conocidos a menos que afecte negativamente a la reacción. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, diglima y dimetil éter de etilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como

diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares tales como DMF, DMSO y acetonitrilo; y una mezcla de los mismos.

La reacción anterior se lleva a cabo generalmente a de 0°C a 70°C, preferiblemente a de 0°C a temperatura ambiente, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente de 0,5 a 24 horas.

[Fórmula química 13]

Esquema 11



En el que de R¹ a R⁴, Y y P¹ son tal como se definieron anteriormente.

La reacción de compuesto (21) e hidrazina puede llevarse a cabo en una condición de reacción similar a la reacción del esquema 4. La desprotección de compuesto (22) puede llevarse a cabo en una condición de reacción similar a la reacción del esquema 8.

El presente compuesto de fórmula (1) puede prepararse según los procedimientos de síntesis anteriores y también puede prepararse basándose en los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos de referencia y ejemplos en el presente documento, teniendo en cuenta la técnica anterior conocida en el momento de la fecha de presentación.

Si es necesario, los materiales de partida y productos intermedios mostrados en los esquemas anteriores pueden protegerse con un grupo protector adecuado antes de empezar la reacción, y después puede eliminarse el grupo protector de una manera conocida tras la reacción.

Cada producto preparado según los esquemas anteriores puede purificarse a partir de cada mezcla de reacción de la siguiente manera, por ejemplo, se enfría la mezcla de reacción, se trata la mezcla de reacción en un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración y extracción para aislar el producto bruto y se purifica el producto bruto de una manera convencional de purificación tal como cromatografía en columna y recristalización.

Los materiales de partida y productos mostrados en cada esquema también incluyen un solvato de los mismos como forma adicional, por ejemplo, un hidrato y etanolato.

Los materiales de partida y productos mostrados en cada esquema pueden usarse en una forma de sal preferida. Cada producto en cada etapa puede usarse en su siguiente etapa sin aislamiento.

El presente compuesto (1), productos intermedios preparados en los esquemas anteriores y materiales de partida de los mismos pueden incluir un isómero geométrico, estereoisómero, tautómero e isómero óptico de los mismos.

Cada isómero puede aislarse mediante una manera convencional. Por ejemplo, pueden dividirse compuestos racémicos mediante una resolución óptica general tal como cristalización y cromatografía para dar isómeros

ópticamente puros de los mismos. Además, también puede prepararse un compuesto ópticamente puro a partir de un material apropiado.

El compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para tratar tumor, particularmente tumor maligno, en más detalle, el compuesto puede ser un nuevo agente para tratar y/o prevenir tumor cerebral infantil seleccionado del grupo que consiste en astrocitoma, meduloblastoma maligno, tumor de células germinales, craneofaringioma y ependimoma; tumor cerebral de adulto seleccionado del grupo que consiste en glioma, meningioma, adenoma hipofisiario y tumor de vaina de los nervios; cáncer de cabeza y cuello seleccionado del grupo que consiste en cáncer de seno maxilar, cáncer faríngeo (por ejemplo cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo), cáncer laríngeo, cáncer bucal (por ejemplo cáncer de labios, cáncer de lengua) y cáncer de las glándulas salivales (por ejemplo cáncer de la glándula parótida); cáncer y tumor torácico seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, timoma y mesotelioma; cáncer y tumor gastrointestinal seleccionado del grupo que consiste en cáncer esofágico, cáncer de hígado, cáncer de hígado primario, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conductos biliares, cáncer gástrico, cáncer colorrectal (por ejemplo cáncer rectal, cáncer anal), cáncer pancreático y tumor endocrino pancreático; cáncer y tumor urológico seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pene, cáncer pélvico renal/de uréter, cáncer de células renales, tumor de testículos (también denominado neoplasma de testículos), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, tumor de Wilms y carcinoma urotelial; cáncer y tumor ginecológico seleccionado del grupo que consiste en cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer endometrial, sarcoma uterino, coriocarcinoma, cáncer vaginal, cáncer de mama, cáncer de ovarios y tumor de células germinales de ovarios; sarcoma de tejidos blandos de adulto e infantil; tumor óseo seleccionado del grupo que consiste en osteosarcoma y tumor de Ewing; cáncer y tumor de tejidos endocrinos seleccionado del grupo que consiste en carcinoma corticosuprarrenal y cáncer de tiroides; leucemia y linfoma maligno seleccionado del grupo que consiste en linfoma maligno, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia-linfoma de células T de adulto, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica; o cáncer y tumor de piel seleccionado del grupo que consiste en trastorno mieloproliferativo crónico, melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y micosis fungoide. La vía de administración del presente compuesto puede seleccionarse de administración oral, administración parenteral o administración rectal, y la dosificación diaria puede variar dependiendo de la estructura del compuesto, la vía de administración, el estado/edad de los pacientes, etc. Por ejemplo, en el caso de la administración oral, el presente compuesto puede administrarse a un ser humano o un mamífero en una dosificación generalmente de aproximadamente 0,01 μg - 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 μg - 5 mg, por kg de su peso corporal, en de una a varias dosis divididas. Por ejemplo, en el caso de la administración parenteral tal como inyección intravenosa, el presente compuesto puede administrarse a un ser humano o un mamífero en una dosificación generalmente de aproximadamente 0,01 μg - 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 μg - 5 mg, por kg de su peso corporal.

La forma de dosificación en la presente invención incluye comprimido, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, suspensión, inyección, supositorio, colirio, pomada, linimento, parche e inhalante. Estas formas de dosificación pueden prepararse de una manera convencional. Si la forma de dosificación es una líquida, puede ser una formulación para preparar una disolución o suspensión durante el uso mezclándola con agua, disolución acuosa apropiada u otro disolvente apropiado. El comprimido y el gránulo pueden recubrirse de una manera bien conocida. Además, estas formas de dosificación pueden comprender otro componente terapéuticamente útil.

En el caso en el que el presente compuesto se formula para dar una forma de dosificación individual, la forma de dosificación puede incluir el presente compuesto al 0,1 - 70% (p/p) según la composición completa, pero la presente invención no se limita a lo mismo. Preferiblemente, está al 5 - 40% (p/p) según la composición completa.

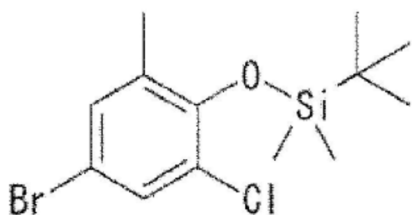
Ejemplos

La presente invención se explica en más detalle a continuación haciendo referencia a ejemplos de referencia, ejemplos y pruebas, sin embargo, la presente invención no debe limitarse a los mismos.

(Ejemplo de referencia 1)

Producción de (4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-terc-butildimetilsilano

[Fórmula química 14]



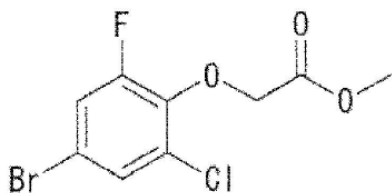
5 A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-6-metilfenol (13,3 g) en DMF (120 ml) se le añadieron imidazol (6,1 g) y terc-butilclorodimetilsilano (10,9 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 99 : 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (20,0 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,24 (6H, s), 1,03 (9H, s), 2,22 (3H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 2)

15 Producción de 2-(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)acetato de metilo

[Fórmula química 15]



20 A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-6-fluorofenol (2,0 g) y carbonato de potasio (1,47 g) en DMF (15 ml) se le añadió bromoacetato de metilo (0,924 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 80 : 20 a 60 : 40) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,53 g).

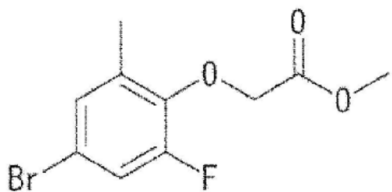
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,20 (1H, dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz), 7,33-7,37 (1H, m).

30 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 2.

(Ejemplo de referencia 3)

35 2-(4-Bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)acetato de metilo

[Fórmula química 16]

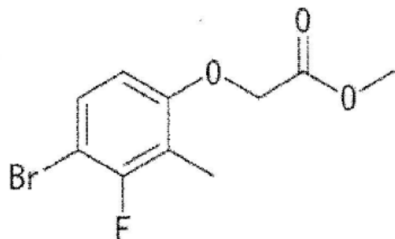


40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,69 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,06-7,11 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 4)

2-(4-Bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)acetato de metilo

[Fórmula química 17]

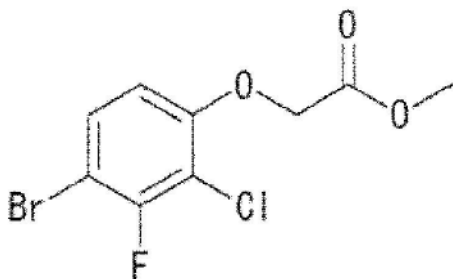


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,65 (2H, s), 6,42 (1H, dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 8,9$ Hz).

(Ejemplo de referencia 5)

Producción de 2-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)acetato de metilo

[Fórmula química 18]



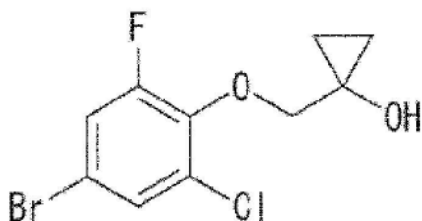
A una mezcla de 2-cloro-3-fluorofenol (2,6 g) en ácido acético (30 ml) se le añadió bromuro-perbromuro de piridinio (6,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con tolueno. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar un aceite amarillo (3,4 g). Se disolvió este aceite en DMF (30 ml) y se añadieron carbonato de potasio (4,9 g) y bromoacetato de metilo (2,0 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 84 : 16) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,3 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,56 (1H, dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 9,0, 7,4$ Hz).

(Ejemplo de referencia 6)

Producción de 1-[(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 19]



Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 2-(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)acetato de metilo (ejemplo de referencia 2, 2,53 g) en THF (30 ml) se le añadió ortotitanato de tetraisopropilo (2,49 ml) a 0°C. Se añadió lentamente

bromuro de etil-magnesio (disolución en dietil éter 3,0 M, 7,65 ml) a la misma a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M a 0°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 80 : 20) y después mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (cloruro de metileno : metanol = de 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,15 g).

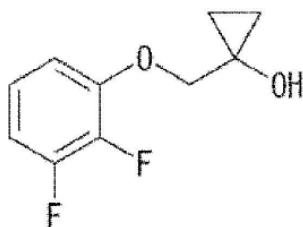
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,60-0,66 (2H, m), 0,89-0,95 (2H, m), 2,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,33-7,37 (1H, m).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 6.

(Ejemplo de referencia 7)

1-[(2,3-Difluorofenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 20]

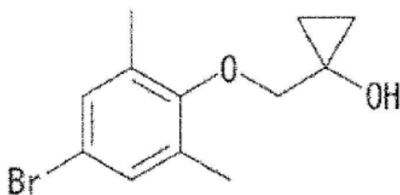


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,68-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,78 (1H, s), 4,08 (2H, s), 6,71-6,84 (2H, m), 6,93-7,02 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 8)

1-[(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 21]

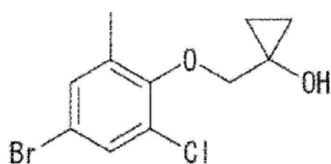


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,66-0,71 (2H, m), 0,93-0,98 (2H, m), 2,26-2,28 (6H, m), 2,77 (1H, s), 3,78 (2H, s), 7,13-7,16 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 9)

1-[(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 22]



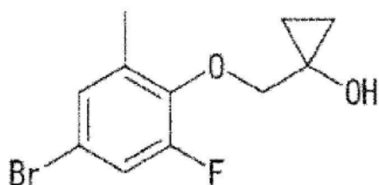
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,66-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,90 (1H, s), 3,95 (2H, s), 7,23 (1H, dd, J = 2,4,

0,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(Ejemplo de referencia 10)

5 1-[(4-Bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 23]

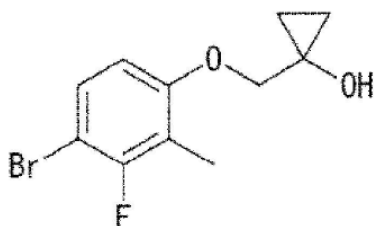


10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,62-0,68 (2H, m), 0,90-0,95 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,76 (1H, d, J = 1,0 Hz), 4,02 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 11)

15 1-[(4-Bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 24]

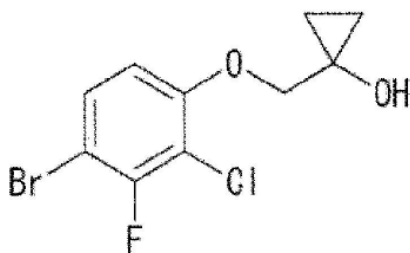


20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,69-0,75 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,22 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,59 (1H, s), 4,00 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 8,9, 1,3 Hz), 7,25-7,32 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 12)

25 1-[(4-Bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)metil]ciclopropan-1-ol

[Fórmula química 25]

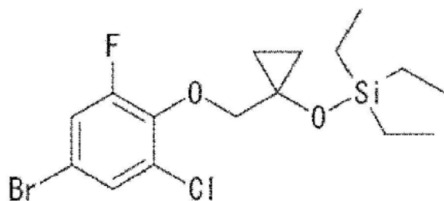


30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,70-0,76 (2H, m), 0,96-1,03 (2H, m), 2,81 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,65 (1H, dd, J = 9,0, 1,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 7,5 Hz).

(Ejemplo de referencia 13)

35 Producción de {1-[(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 26]



5 A una mezcla de 1-[(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)metil]ciclopropan-1-ol (ejemplo de referencia 6, 1,15 g) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (0,544 ml) y trifluorometanosulfonato de trietilsililo (0,968 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y después se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía
10 en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 85 : 15) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,08 g).

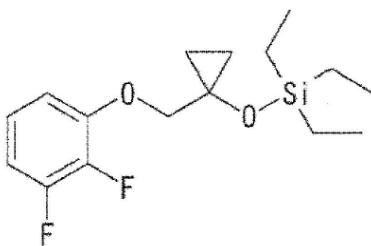
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,64 (6H, q, J = 7,8 Hz), 0,77-0,84 (2H, m), 0,84-0,91 (2H, m), 0,95 (9H, t, J = 7,8 Hz), 4,05 (2H, s), 7,17 (1H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz), 7,30-7,33 (1H, m).

15 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 13.

(Ejemplo de referencia 14)

20 {1-[(2,3-Difluorofenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 27]

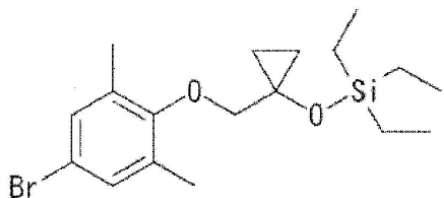


25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,62-0,70 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,86-0,99 (11H, m), 4,02 (2H, s), 6,67-6,81 (2H, m), 6,91-7,00 (1H, m).

30 (Ejemplo de referencia 15)

{1-[(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 28]

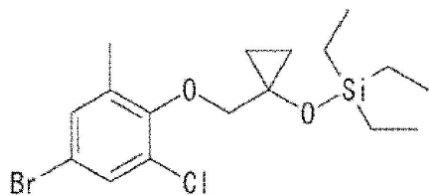


40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,64 (6H, q, J = 7,9 Hz), 0,74-0,79 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, J = 7,9 Hz), 2,25 (6H, s), 3,73 (2H, s), 7,12 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 16)

{1-[(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 29]

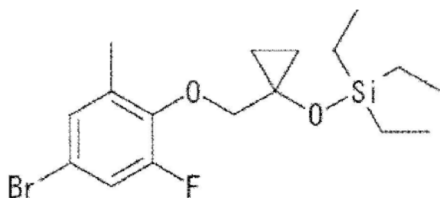


- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,60-0,68 (6H, m), 0,77-0,81 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 0,92-0,98 (9H, m), 2,32 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 2,4, 0,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 17)

- 10 {1-[(4-Bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 30]

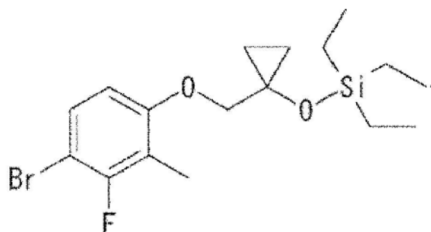


- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,62 (6H, q, $J = 8,0$ Hz), 0,68-0,74 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 0,94 (9H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,30 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 18)

- 20 {1-[(4-Bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 31]

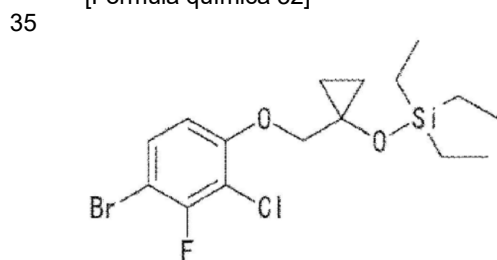


- 25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,59-0,68 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,20 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,96 (2H, s), 6,50 (1H, dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m).

- 30 (Ejemplo de referencia 19)

{1-[(4-Bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano

[Fórmula química 32]



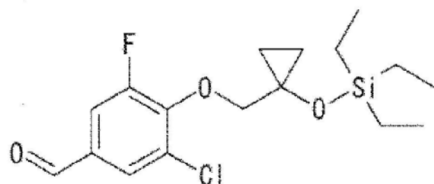
- 35 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,61-0,71 (6H, m), 0,75-0,98 (13H, m), 4,03 (2H, s), 6,63 (1H, dd, $J = 9,0, 1,7$ Hz), 7,36 (1H, dd, J

= 9,0, 7,6 Hz).

(Ejemplo de referencia 20)

5 Producción de 3-cloro-5-fluoro-4-[[1-(trietilsililoxi)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

[Fórmula química 33]



10 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de {1-[(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano (ejemplo de referencia 13, 1,08 g) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió n-butil-litio (disolución en n-hexano 1,6 M, 1,73 ml) y, en la misma condición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. A -78°C, se añadió DMF (0,224 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente
15 durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (873 mg).

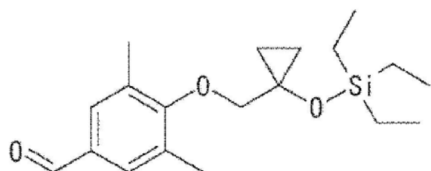
20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,63 (6H, q, J = 7,9 Hz), 0,78-0,85 (2H, m), 0,86-0,99 (2H, m), 0,94 (9H, t, J = 7,9 Hz), 4,23 (2H, s), 7,53 (1H, dd, J = 10,7, 2,0 Hz), 7,69-7,72 (1H, m), 9,84 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 20.

25 (Ejemplo de referencia 21)

3,5-Dimetil-4-[[1-(trietilsililoxi)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

30 [Fórmula química 34]

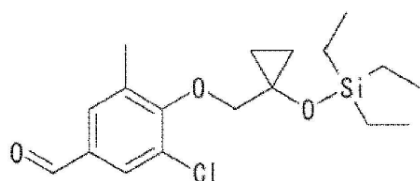


35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,64 (6H, q, J = 7,9 Hz), 0,76-0,80 (2H, m), 0,86-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, J = 7,9 Hz), 2,36 (6H, s), 3,83 (2H, s), 7,55 (2H, s), 9,87 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 22)

3-Cloro-5-metil-4-[[1-(trietilsililoxi)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

40 [Fórmula química 35]

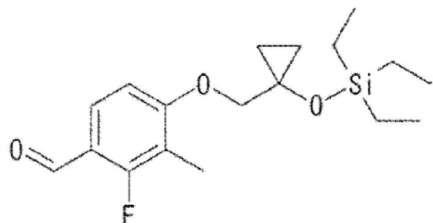


45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,59-0,70 (6H, m), 0,76-1,01 (13H, m), 2,43 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,86 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 23)

2-Fluoro-3-metil-4-[[1-(trietilsililo)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

[Fórmula química 36]

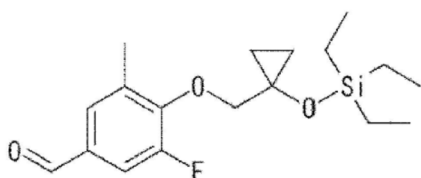


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,63 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,75-0,80 (2H, m), 0,87-0,98 (11H, m), 2,20 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,08 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,22 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 24)

3-Fluoro-5-metil-4-[[1-(trietilsililo)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

[Fórmula química 37]

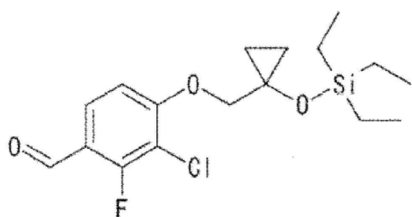


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,61 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,71-0,76 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,39 (3H, s), 4,18 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 11,4, 1,9$ Hz), 7,47-7,50 (1H, m), 9,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

(Ejemplo de referencia 25)

3-Cloro-2-fluoro-4-[[1-(trietilsililo)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

[Fórmula química 38]

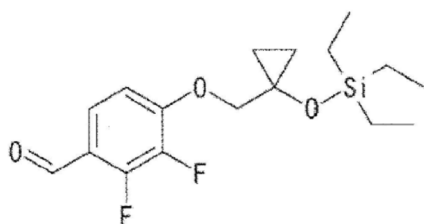


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,66 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,78-0,84 (2H, m), 0,89-0,98 (11H, m), 4,14 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 9,0, 7,7$ Hz), 10,22 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 26)

Producción de 2,3-difluoro-4-[[1-(trietilsililo)ciclopropil]metoxi]benzaldehído

[Fórmula química 39]



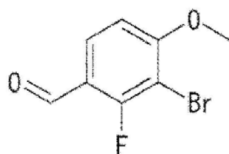
Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de {1-[(2,3-difluorofenoxi)metil]ciclopropiloxi}trietilsilano (ejemplo de referencia 14, 1,4 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,8 ml) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió n-butil-litio (disolución en n-hexano 1,6 M, 2,9 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos y después se añadió DMF (0,4 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso a 0°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 94 : 6 a 76 : 24) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,60-0,69 (6H, m), 0,74-0,79 (2H, m), 0,86-0,96 (11H, m), 4,11 (2H, s), 6,79-6,86 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 10,20 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 27)

Producción de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído

[Fórmula química 40]



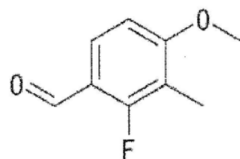
Se agitó una mezcla de 2-bromo-3-fluoroanisol (25 g), hexametenetetramina (34,2 g) y ácido trifluoroacético (150 ml) a 90°C durante 27 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y después se concentró la fase orgánica hasta aproximadamente la mitad de su volumen. A la fase orgánica concentrada se le añadió hidróxido de sodio acuoso y después se separó la fase orgánica a partir de la mezcla y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 94 : 6 a 73 : 27) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22,3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,01 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 7,7 Hz), 10,22 (1H, d, J = 0,7 Hz).

(Ejemplo de referencia 28)

Producción de 2-fluoro-4-metoxi-3-metilbenzaldehído

[Fórmula química 41]



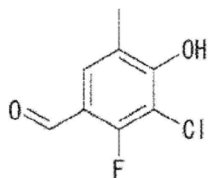
A una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (ejemplo de referencia 27, 6,0 g) en 1,2-dimetoxietano (90 ml) se le añadieron boronato de metilo (4,6 g), fosfato de tripotasio (16,4 g) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio con cloruro de metileno (1,1 g). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la misma. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y después se añadió cloruro de amonio acuoso al filtrado. Se separó la fase orgánica a partir de la mezcla, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 73 : 27) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,8 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, d, J = 2,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,22 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 29)

Producción de 3-cloro-2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído

[Fórmula química 42]



5

A una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído (2,7 g) en ácido acético (5 ml) se le añadió cloruro de sulfurilo (2,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de sulfurilo (0,7 ml) a la misma y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente adicionalmente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió hielo en agua a 0°C y se recogieron los precipitados obtenidos en un filtro. Se disolvieron los precipitados recogidos en acetato de etilo, se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 88 : 12 a 67 : 33) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,3 g).

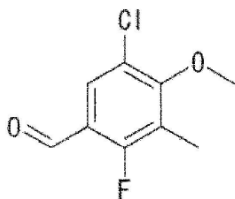
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,23 (3H, s), 7,56 (1H, dd, J = 7,9, 0,7 Hz), 10,02 (1H, s), 10,98 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 30)

Producción de 5-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metilbenzaldehído

20

[Fórmula química 43]



Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (2,6 g) en cloruro de metileno (30 ml) se le añadieron tetracloruro de titanio (8,1 ml) y diclorometil metil éter (2,7 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 horas y después se vertió en hielo en agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g).

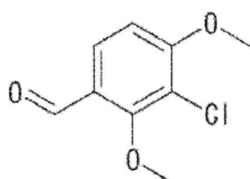
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,28 (3H, d, J = 2,4 Hz), 3,91 (3H, s), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 10,24 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 31)

Producción de 3-cloro-2,4-dimetoxibenzaldehído

40

[Fórmula química 44]



Se agitó una suspensión de 3-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído (3,35 g), yoduro de metilo (12,1 ml) y carbonato de potasio (26,8 g) en acetona (70 ml) a 40°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 85 : 15) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo

45

pálido (2,57 g).

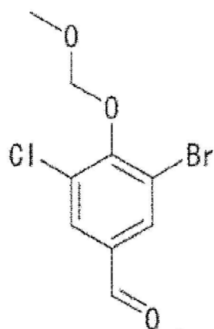
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,79-7,82 (1H, m), 10,24 (1H, s).

5 (Ejemplo de referencia 32)

Producción de 3-bromo-5-cloro-4-(metoximetiloxi)benzaldehído

[Fórmula química 45]

10



A una mezcla de 3-bromo-5-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1,00 g) en dicloroetano (20 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,23 ml) y clorometil metil éter (0,645 ml) y se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 83 : 17 a 67 : 33) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (920 mg).

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,72 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,87 (1H, s).

20

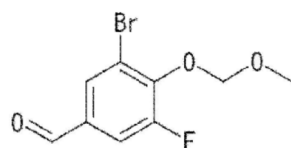
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 32.

25 (Ejemplo de referencia 33)

3-Bromo-5-fluoro-4-(metoximetiloxi)benzaldehído

[Fórmula química 46]

30



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,34 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 1,9, 1,3$ Hz), 9,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

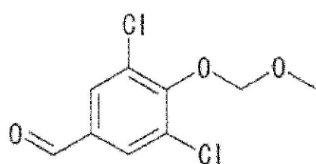
35

(Ejemplo de referencia 34)

3,5-Dicloro-4-(metoximetiloxi)benzaldehído

[Fórmula química 47]

40

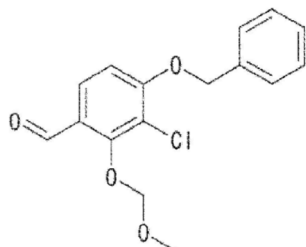


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,70 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,84 (2H, s), 9,87 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 35)

4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)benzaldehído

[Fórmula química 48]

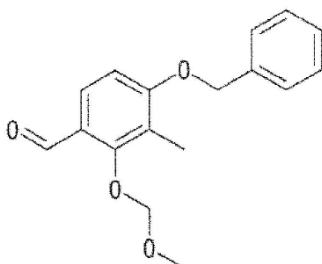


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,48 (5H, m), 7,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,23 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 36)

4-Benciloxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilbenzaldehído

[Fórmula química 49]

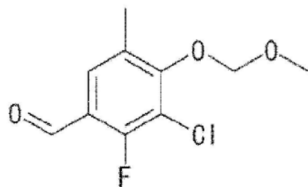


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,61 (3H, s), 5,08 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,19 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 37)

3-Cloro-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilbenzaldehído

[Fórmula química 50]

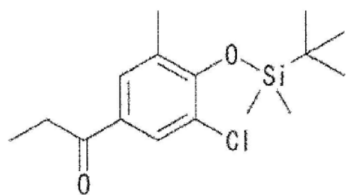


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,34-2,36 (3H, m), 3,65 (3H, s), 5,20 (2H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz), 10,26 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 38)

Producción de 1-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-cloro-5-metilfenil]propan-1-ona

[Fórmula química 51]



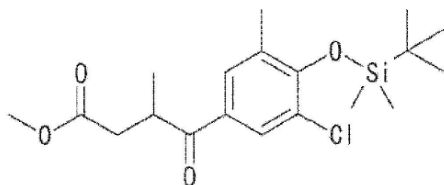
Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-terc-butildimetilsilano (ejemplo de referencia 1, 10,0 g) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en n-hexano 2,65 M, 11,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y después se añadió N,N-dimetilpropanamida (3,9 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción a -78°C se le añadió cloruro de amonio acuoso para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 91 : 9) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (6,3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,29 (3H, s), 2,92 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz).

(Ejemplo de referencia 39)

Producción de 4-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-cloro-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 52]



Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 1-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-cloro-5-metilfenil]propan-1-ona (ejemplo de referencia 38, 6,3 g) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M, una disolución mixta de THF/heptano/etilbenceno, 15,0 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y después se añadió bromoacetato de metilo (2,9 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-metanol y después se añadió cloruro de amonio acuoso a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 82 : 18) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (2,7 g).

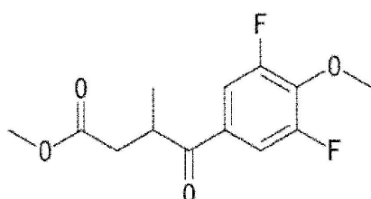
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,30 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,8, 5,7 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 16,8, 8,5 Hz), 3,65 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 39.

(Ejemplo de referencia 40)

4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 53]



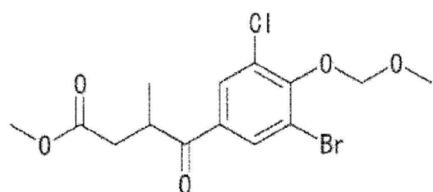
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 17,0, 5,3$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0, 9,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 4,11 (3H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,52-7,60 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 41)

5

Producción de 4-[3-bromo-5-cloro-4-(metoximetiloxi)fenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 54]



10

Bajo una atmósfera de argón, a 3-bromo-5-cloro-4-(metoximetiloxi)benzaldehído (ejemplo de referencia 32, 885 mg) se le añadieron cloruro de litio (7 mg) y cianuro de trimetilsililo (0,509 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se añadió THF (30 ml) a la mezcla para disolver la mezcla y después se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C . A la mezcla se le añadió lentamente diisopropilamida de litio (2,0 M, una disolución mixta de THF/heptano/etilbenceno, 1,90 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se añadió crotonato de metilo (0,369 ml) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 83 : 17 a 67 : 33) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,15 g).

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 17,1, 5,1$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 17,1, 9,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,74-3,87 (1H, m), 5,26 (2H, s), 7,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

25

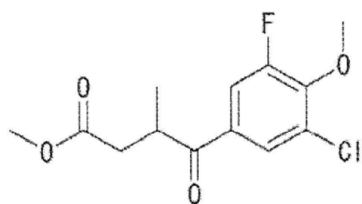
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 41.

(Ejemplo de referencia 42)

30

4-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 55]



35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,47 (1H, dd, $J = 17,0, 5,2$ Hz), 2,97 (1H, dd, $J = 17,0, 8,9$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 4,08 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 11,8, 2,1$ Hz), 7,80-7,83 (1H, m).

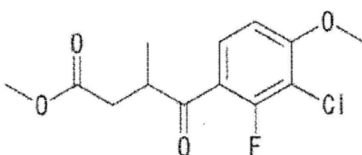
40

(Ejemplo de referencia 43)

4-(3-Cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 56]

45



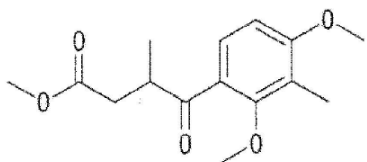
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,3$ Hz), 2,96 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,8, 1,8$ Hz),

3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,83 (1H, dd, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 9,0, 8,1 Hz).

(Ejemplo de referencia 44)

5 4-(2,4-Dimetoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 57]

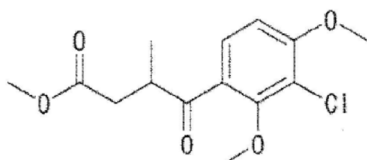


10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,17 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 16,6, 5,7 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,6, 8,3 Hz), 3,67 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88-3,98 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(Ejemplo de referencia 45)

15 4-(3-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 58]

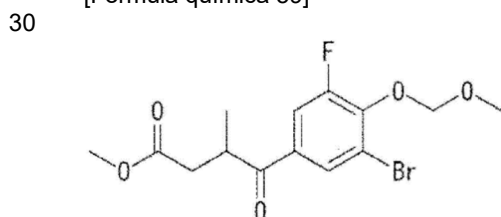


20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 16,9, 5,4 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,9, 8,8 Hz), 3,67 (3H, s), 3,84-3,95 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz).

25 (Ejemplo de referencia 46)

4-[3-Bromo-5-fluoro-4-(metoximetiloxi)fenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 59]

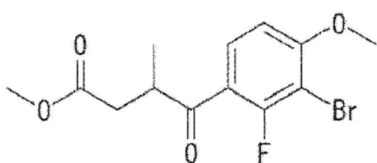


30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 17,0, 5,3 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,0, 9,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 5,31 (2H, d, J = 0,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 11,5, 2,1 Hz), 8,00 (1H, t, J = 2,1 Hz).

35 (Ejemplo de referencia 47)

4-(3-Bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

40 [Fórmula química 60]



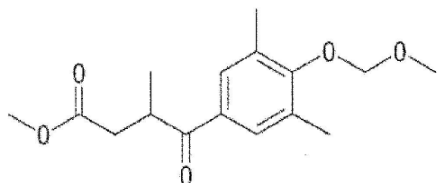
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, J = 7,1, 0,9 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 16,7, 5,4 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 16,7, 8,7, 1,8 Hz),

3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,0, 1,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,0, 8,2 Hz).

(Ejemplo de referencia 48)

5 4-[4-(Metoximetiloxi)-3,5-dimetilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 61]

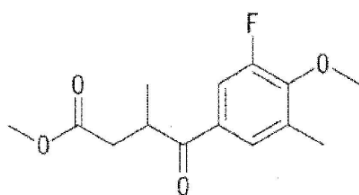


10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,34 (6H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,7, 5,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,7, 8,3 Hz), 3,62 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,85-3,96 (1H, m), 5,01 (2H, s), 7,68 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 49)

15 4-(3-Fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 62]

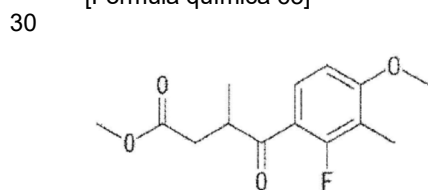


20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 16,9, 5,6 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,9, 8,5 Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,01 (3H, d, J = 2,9 Hz), 7,54-7,62 (2H, m).

25 (Ejemplo de referencia 50)

4-(2-Fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 63]

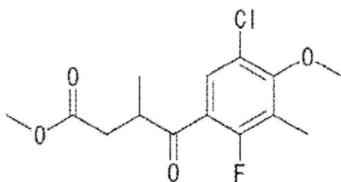


35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, dd, J = 7,1, 0,9 Hz), 2,15 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 16,6, 5,8 Hz), 2,94 (1H, ddd, J = 16,6, 8,3, 1,7 Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,8 Hz).

(Ejemplo de referencia 51)

40 4-(5-Cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 64]



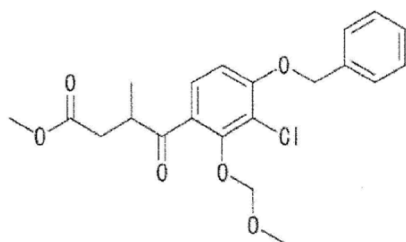
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, dd, J = 7,1, 0,9 Hz), 2,27 (3H, dd, J = 2,7, 0,5 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 5,4 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 16,9, 8,7, 1,7 Hz), 3,66 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J = 7,6, 0,6 Hz).

5 (Ejemplo de referencia 52)

4-[4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)fenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 65]

10



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 16,6, 5,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 16,6, 8,1 Hz), 3,58 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,84-3,96 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,17 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,21 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz).

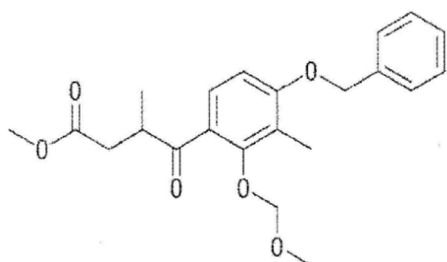
15

(Ejemplo de referencia 53)

4-[4-Benciloxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

20

[Fórmula química 66]



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,27 (3H, s), 2,37 (1H, dd, J = 16,6, 6,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16,6, 7,8 Hz), 3,54 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,02 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,13 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,55 (6H, m).

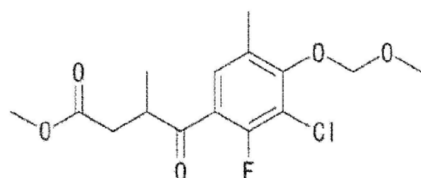
25

(Ejemplo de referencia 54)

30

4-[3-Cloro-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 67]



35

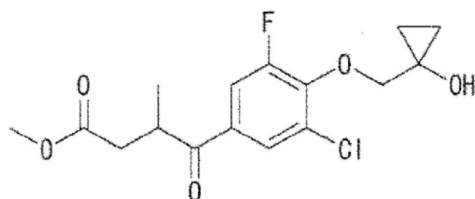
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, dd, J = 7,1, 0,9 Hz), 2,33 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,9, 5,4 Hz), 2,96 (1H, ddd, J = 16,9, 8,8, 1,6 Hz), 3,64 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,71-3,81 (1H, m), 5,15-5,19 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 0,7 Hz).

40

(Ejemplo de referencia 55)

Producción de 4-{3-cloro-5-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 68]



- 5 Bajo una atmósfera de argón, a 3-cloro-5-fluoro-4-[(1-(trietilsililo)ciclopropil)metoxi]benzaldehído (ejemplo de referencia 20, 873 mg) se le añadieron cianuro de trimetilsililo (0,391 ml) y cloruro de litio (6 mg) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió THF (10 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a -78°C. A la misma temperatura, se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M, una disolución mixta de THF/heptano/etilbenceno, 1,34 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió crotonato de metilo (0,284 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en THF (10 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 2,92 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 90 : 10 a 60 : 40) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (352 mg).

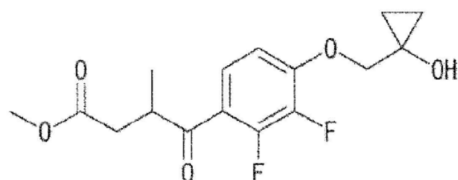
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,63-0,69 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,22 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 17,1, 5,1 Hz), 2,95 (1H, s), 2,98 (1H, dd, J = 17,1, 9,0 Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,27 (2H, s), 7,67 (1H, dd, J = 11,4, 2,1 Hz), 7,83-7,85 (1H, m).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 55.

- 25 (Ejemplo de referencia 56)

4-{2,3-Difluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

- 30 [Fórmula química 69]

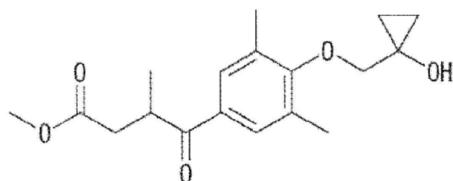


- 35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,72-0,78 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m), 1,22 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 16,8, 5,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, J = 16,8, 8,8, 1,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 57)

- 40 4-{4-[(1-Hidroxiciclopropil)metoxi]-3,5-dimetilfenil}-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 70]

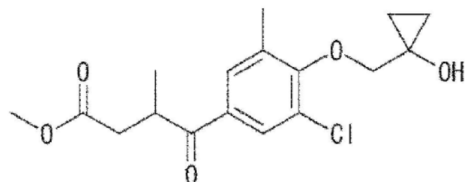


- 45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,68-0,73 (2H, m), 0,94-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,35 (6H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,8, 5,7 Hz), 2,79 (1H, s), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 8,5 Hz), 3,65 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 7,68 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 58)

4-{3-Cloro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxil-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

5 [Fórmula química 71]

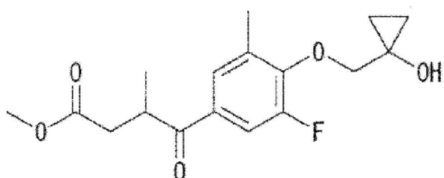


10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,69-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J = 17,0$, 5,4 Hz), 2,92 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0$, 8,9 Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,03 (2H, s), 7,74 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

(Ejemplo de referencia 59)

15 4-{3-Fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxil-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 72]



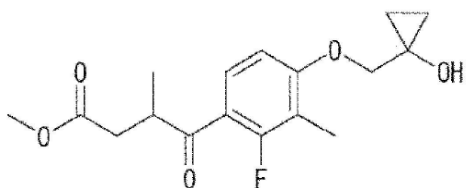
20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,65-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0$, 5,5 Hz), 2,73 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0$, 8,7 Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,91 (1H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 12,0$, 1,8 Hz), 7,61-7,64 (1H, m).

25 (Ejemplo de referencia 60)

4-{2-Fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxil-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 73]

30

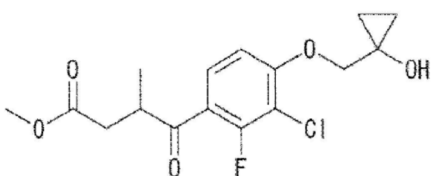


35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,71-0,77 (2H, m), 0,96-1,02 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,21 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,7$, 5,7 Hz), 2,59 (1H, s), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7$, 8,5, 1,7 Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 8,8$ Hz).

(Ejemplo de referencia 61)

40 4-{3-Cloro-2-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxil]fenil}-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 74]

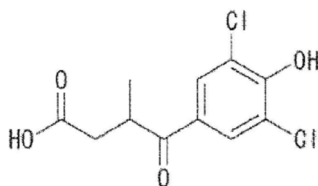


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,74-0,79 (2H, m), 0,99-1,05 (2H, m), 1,22 (3H, dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,3$ Hz), 2,82 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,8, 1,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,80 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,0, 8,1$ Hz).

(Ejemplo de referencia 62)

Producción de ácido 4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 75]



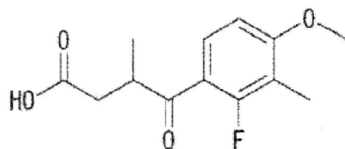
Bajo una atmósfera de argón, a 3,5-dicloro-4-(metoximetiloxi)benzaldehído (ejemplo de referencia 34, 3,28 g) se le añadieron cianuro de trimetilsililo (2,25 ml) y cloruro de litio (30 mg) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió THF (40 ml) a la mezcla. Se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M, una disolución mixta de THF/heptano/etilbenceno, 7,67 ml) a la mezcla a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió crotonato de metilo (1,63 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo obtenido en THF (40 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 16,7 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Y después, a la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 90 : 10 a 70 : 30) y se concentraron las fracciones deseadas. Al residuo se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M y se lavó la disolución acuosa con cloruro de metileno. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 6 M y después se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,16 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 17,2, 5,0$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 17,2, 8,9$ Hz), 3,72-3,85 (1H, m), 7,92 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 63)

Producción de ácido 4-(2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 76]



A una mezcla de 4-(2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 50, 7,8 g) en etanol (60 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (17,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 6 M a 0°C. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,9 g).

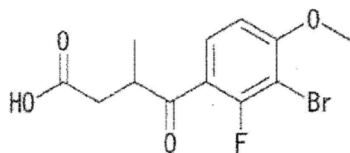
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,10 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 2,36 (1H, dd, $J = 16,8, 5,2$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 8,9$ Hz), 3,58-3,70 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 12,13 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 63.

(Ejemplo de referencia 64)

Ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 77]



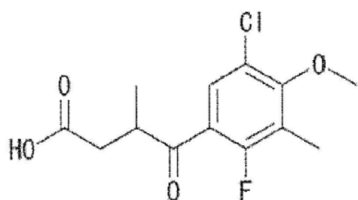
5

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,71 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,9, 1,3$ Hz), 3,58-3,69 (1H, m), 3,98 (3H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 9,0, 1,0$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 12,17 (1H, s.a.).

10 (Ejemplo de referencia 65)

Ácido 4-(5-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 78]



15

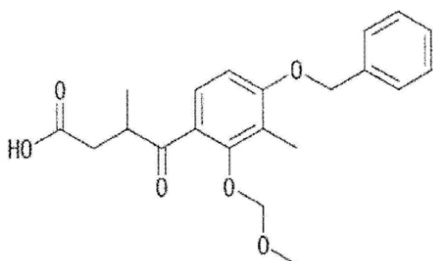
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 2,6$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,70 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,9, 1,3$ Hz), 3,56-3,67 (1H, m), 3,84 (3H, s), 7,70 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 12,21 (1H, s.a.).

20

(Ejemplo de referencia 66)

Ácido 4-[4-benciloxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 79]



25

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 16,6, 5,7$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,85-3,97 (1H, m), 4,95-5,02 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,31-7,53 (6H, m).

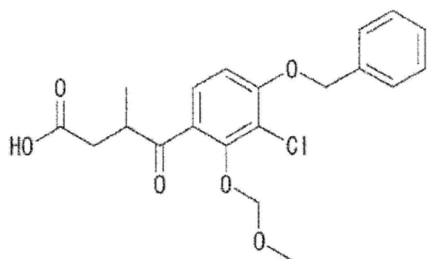
30

(Ejemplo de referencia 67)

Ácido 4-[4-benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)fenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 80]

35



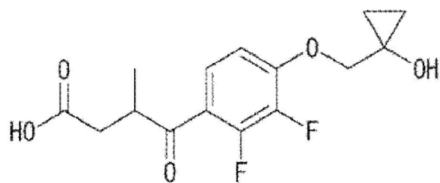
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 16,7, 5,7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,7, 7,9 Hz), 3,56 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,49 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz).

5

(Ejemplo de referencia 68)

Ácido 4-{2,3-difluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-3-metil-4-oxobutanoico

10 [Fórmula química 81]



¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,63-0,76 (4H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 17,0, 5,1 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 17,0, 8,5 Hz), 3,56-3,69 (1H, m), 4,18 (2H, s), 5,67 (1H, s), 7,14-7,21 (1H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 12,17 (1H, s.a.).

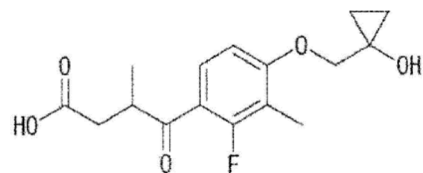
15

(Ejemplo de referencia 69)

Ácido 4-{2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-3-metilfenil}-3-metil-4-oxobutanoico

20

[Fórmula química 82]



¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61-0,76 (4H, m), 1,08 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,15 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,35 (1H, dd, J = 16,9, 5,3 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 16,9, 8,9, 1,2 Hz), 3,59-3,70 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,63 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,9 Hz), 12,12 (1H, s).

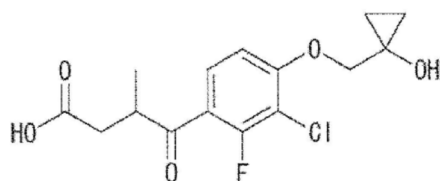
25

(Ejemplo de referencia 70)

Ácido 4-{3-cloro-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-3-metil-4-oxobutanoico

30

[Fórmula química 83]



35

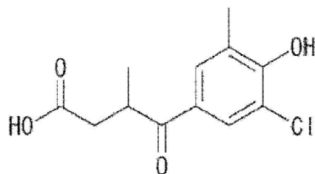
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,64-0,77 (4H, m), 1,09 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 17,0, 5,1 Hz), 2,70 (1H, ddd, J = 17,0, 8,9, 1,1 Hz), 3,58-3,68 (1H, m), 4,21 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 9,1, 1,0 Hz), 7,79 (1H, t, J = 9,1 Hz), 12,18 (1H, s.a.).

40

(Ejemplo de referencia 71)

Producción de ácido 4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 84]



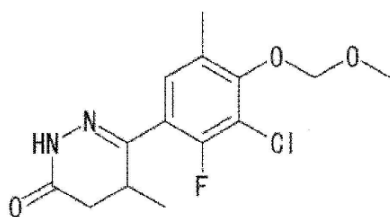
A una mezcla de 4-[4-(terc-butildimetilsililo)-3-cloro-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 39, 500 mg) en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (0,520 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y después se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (0,260 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después a 50°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter y después se extrajo la mezcla con agua. Se acidificó la fase acuosa separada con ácido clorhídrico 6 M y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (317 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,27 (3H, s), 2,36 (1H, dd, J = 17,1, 4,9 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 17,1, 9,5 Hz), 3,75-3,88 (1H, m), 7,74-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,12 (1H, s.a.), 12,13 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 72)

Producción de 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 85]



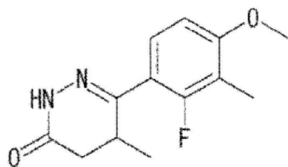
A una mezcla de 4-[3-cloro-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 54, 2,91 g) en etanol (35 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (4,37 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar un aceite amarillo (2,96 g). Se disolvió el aceite en etanol (30 ml) y se añadieron hidrazina monohidratada (1,3 ml) y ácido acético (1,5 ml) a la disolución. Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma a 0°C y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 77 : 23 a 47 : 53) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,65 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,56 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 0,5 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 73)

Producción de 6-(2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 86]



A una mezcla de ácido 4-(2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoico (ejemplo de referencia 63, 4,6 g) en etanol (60 ml) se le añadieron hidrazina monohidratada (1,3 ml) y ácido acético (1,6 ml) y después se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se recogieron los precipitados obtenidos en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g).

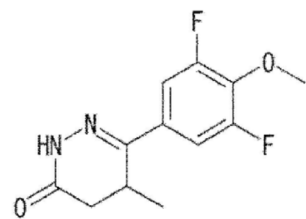
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,08 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,92 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 73.

(Ejemplo de referencia 74)

6-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 87]

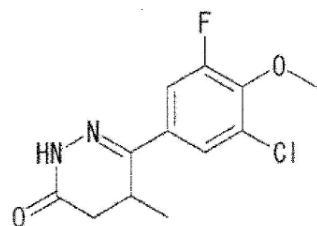


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,33-3,44 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 75)

6-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 88]

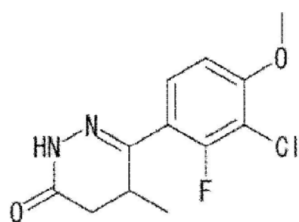


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,36-3,45 (1H, m), 3,94 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,62-7,71 (2H, m), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 76)

6-(3-Cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 89]

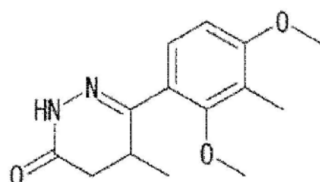


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,6 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 77)

6-(2,4-Dimetoxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 90]

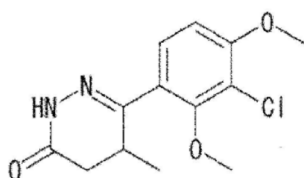


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,16 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 4,5 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,48 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 78)

6-(3-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 91]

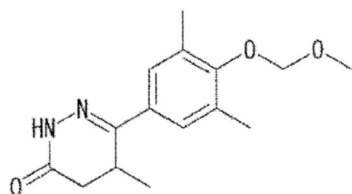


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 17,0, 4,5 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 3,26-3,36 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,45 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 79)

6-[4-(Metoximetiloxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 92]

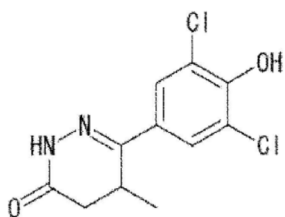


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,26 (6H, s), 2,65 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,46 (2H, s), 10,88 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 80)

6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 93]

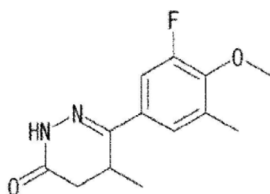


5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,26-3,46 (1H, m), 7,73 (2H, s), 10,57 (1H, s), 10,97 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 81)

10 6-(3-Fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 94]



15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,9, 6,9$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,86 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 10,96 (1H, s).

20 (Ejemplo de referencia 82)

6-(5-Cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

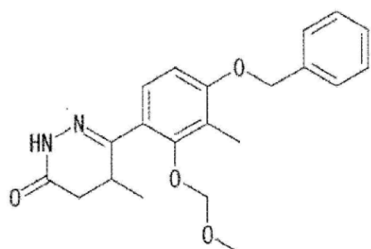
[Fórmula química 95]

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21-2,29 (1H, m), 2,21 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,80 (3H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 11,07 (1H, s).

30 (Ejemplo de referencia 83)

Producción de 6-[4-benciloxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

35 [Fórmula química 96]



Se agitó una mezcla de ácido 4-[4-benciloxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoico (ejemplo de referencia 66, 3,20 g) e hidrazina monohidratada (0,626 ml) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se recogieron los precipitados en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,56 g).

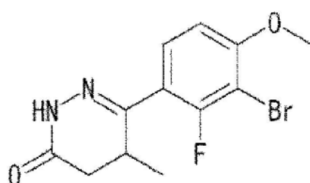
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,9, 4,6 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,31-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,92 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,49 (5H, m), 8,42 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 83.

(Ejemplo de referencia 84)

6-(3-Bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 97]

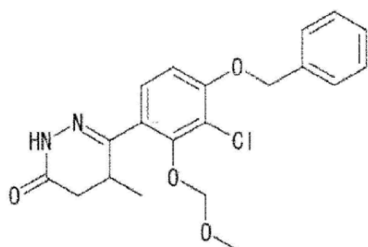


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,9, 1,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 85)

6-[4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 98]

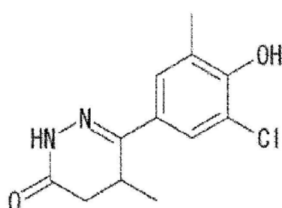


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 5,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,15-5,22 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 8,45 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 86)

Producción de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 99]



A una mezcla de 4-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-cloro-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 39, 2,7 g) en etanol (35 ml) se le añadieron hidrazina monohidratada (1,0 ml) y ácido acético (1,2 ml) y

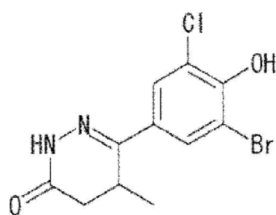
después se sometió la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma a 0°C y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente. Se lavó el sólido bruto obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,20 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,27-3,40 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,47 (1H, s.a.), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 87)

Producción de 6-(3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 100]



A una mezcla de 4-[3-bromo-5-cloro-4-(metoximetiloxi)fenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 41, 1,15 g) en etanol (15 ml) se le añadieron ácido acético (0,518 ml) e hidrazina monohidratada (0,440 ml) y después se sometió la mezcla a reflujo durante 13 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se recristalizó el residuo en heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (713 mg).

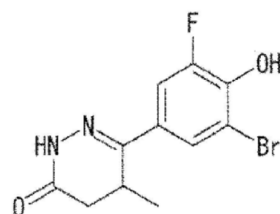
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,18-2,24 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,50 (1H, s.a.), 10,98 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 87.

(Ejemplo de referencia 88)

6-(3-Bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 101]

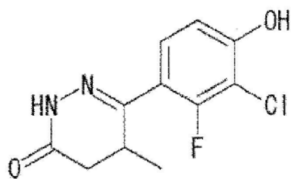


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,32-3,41 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 7,73 (1H, t, J = 2,1 Hz), 10,85 (1H, s.a.), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 89)

Producción de 6-(3-cloro-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 102]



A una mezcla de 6-(3-cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 76, 1,4 g) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió cloruro de aluminio (14,2 g) a 0°C. Bajo una atmósfera de argón, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añadieron hielo en agua e hidróxido de sodio acuoso 5 M a la misma. Se acidificó la fase acuosa separada con ácido clorhídrico 6 M a 0°C y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo/THF. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con etanol y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,9 g).

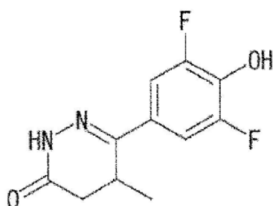
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 8,8, 1,3 Hz), 7,41 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,98 (1H, s), 11,04 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 89.

(Ejemplo de referencia 90)

6-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 103]

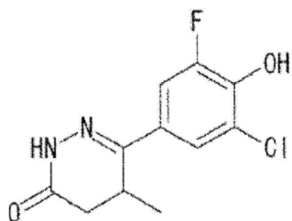


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,29-3,41 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 10,63 (1H, s.a.), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 91)

6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 104]

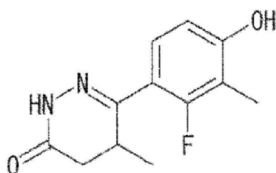


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,30-3,43 (1H, m), 7,51-7,65 (2H, m), 10,83 (1H, s.a.), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 92)

Producción de 6-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 105]



Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 6-(2-fluoro-4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 73, 3,6 g) en cloruro de metileno (80 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución en cloruro de metileno 1 M, 100 ml) a 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió hielo en agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla con una mezcla de acetato de etilo/THF y después se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en hidróxido de sodio acuoso 1 M y después se lavó con cloruro de metileno. Se acidificó la fase acuosa separada con ácido clorhídrico 6 M a 0°C y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo/THF. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (2,7 g).

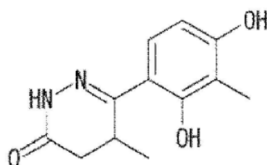
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,05 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,21 (1H, dd, J = 16,7, 3,4 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 16,7, 6,6 Hz), 3,05-3,16 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,4 Hz), 10,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,86 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 92.

(Ejemplo de referencia 93)

6-(2,4-Dihidroxil-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 106]

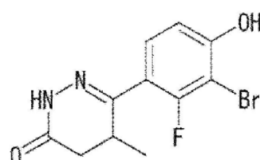


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,09 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,98 (3H, s), 2,21-2,28 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,41-3,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,80 (1H, s), 10,97 (1H, s), 12,48 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 94)

6-(3-Bromo-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 107]

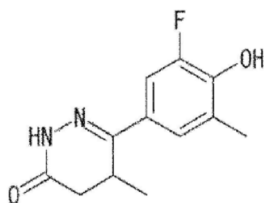


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,5 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 8,7, 1,3 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,96 (1H, s), 11,07 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(Ejemplo de referencia 95)

6-(3-Fluoro-4-hidroxil-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 108]

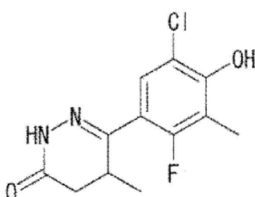


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,20 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,21 (3H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,29-3,39 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 9,79 (1H, s), 10,85 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 96)

6-(5-Cloro-2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 109]

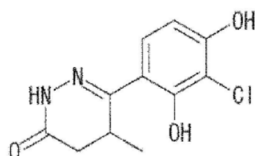


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,14 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,22 (1H, dd, J = 16,7, 3,7 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,00 (1H, s), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 97)

Producción de 6-(3-cloro-2,4-dihidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 110]



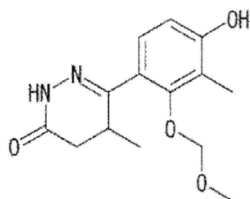
Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 6-(3-cloro-2,4-dimetoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 78, 2,55 g) en cloruro de metileno (100 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución en cloruro de metileno 1 M, 45,1 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se extinguió la reacción añadiendo lentamente metanol a 0°C y después se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Y se eliminó el disolvente. Se disolvió la mezcla en DMF (15 ml), se añadió cloruro de litio (1,91 g) a la misma. Se agitó la mezcla a 240°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 33 : 67) y después se recristalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,21 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,27 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,41-3,56 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,67 (1H, s.a.), 11,07 (1H, s), 13,03 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 98)

Producción de 6-[4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 111]



Se dejó estar una mezcla de 6-[4-benzyloxy-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 83, 1,55 g) y paladio-carbono (al 10% p/p, 100 mg) en etanol/THF (1 : 1, 40 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó a 40°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se lavó el sólido residual mediante trituración con dietil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,13 g).

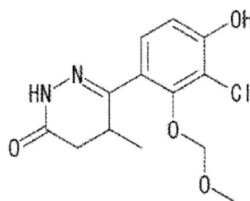
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,90 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,07 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 16,7, 4,8 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 16,6, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,87-4,92 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,73 (1H, s), 10,76 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 98.

(Ejemplo de referencia 99)

6-[3-Cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 112]

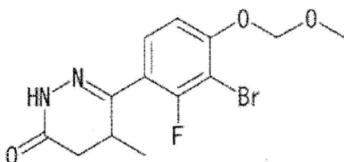


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,27-3,39 (1H, m), 3,54 (3H, s), 5,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,84 (1H, s.a.), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,47 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 100)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 113]



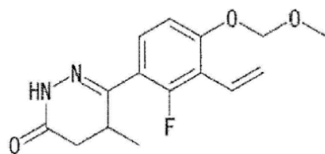
A una mezcla de 6-(3-bromo-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 94, 2,37 g) en cloruro de metileno (30 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,06 ml) y clorometil metil éter (1,16 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 80 : 20 a 67 : 33) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,97 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,08-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 5,38 (2H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,05 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 101)

Producción de 6-[2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 [Fórmula química 114]



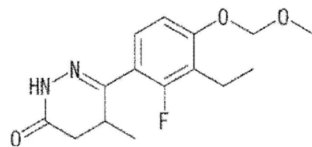
10 A una mezcla de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 100, 4,87 g) en 1,2-dimetoxietano/agua (3 : 1, 32 ml) se le añadieron viniltrifluoroborato de potasio (3,78 g), carbonato de potasio (4,87 g) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con cloruro de metileno (1,15 g). Después, se agitó la mezcla a 150°C con irradiación por microondas durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua/acetato de etilo y después se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 80 : 20 a 67 : 33) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (3,01 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,50 (3H, s), 5,26 (2H, s), 5,54-5,60 (1H, m), 5,98-6,08 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,60 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 102)

25 Producción de 6-[3-etil-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 115]



30 A una mezcla de 6-[2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 101, 292 mg) en etanol (10 ml) se le añadió platino-carbono (al 1% p/p, 195 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y después se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg).

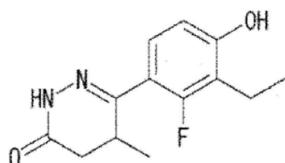
35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,66-2,79 (3H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,49 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, s.a.).

40 (Ejemplo de referencia 103)

Producción de 6-(3-etil-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 116]

45



50 A una mezcla de 6-[3-etil-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 102, 280 mg) en etanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (0,476 ml) y después se agitó la mezcla a 60°C durante 7 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se eliminó el

disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 33 : 67 a 17 : 83) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (151 mg).

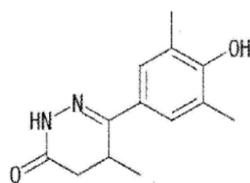
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,20 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,52-2,68 (3H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,09 (1H, s.a.), 10,87 (1H, s.a.).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 103.

(Ejemplo de referencia 104)

6-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 117]

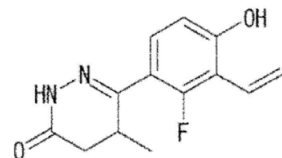


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19 (6H, s), 2,19 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,27-3,38 (1H, m), 7,36 (2H, s), 8,59 (1H, s), 10,75 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 105)

6-(2-Fluoro-4-hidroxi-3-vinilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 118]

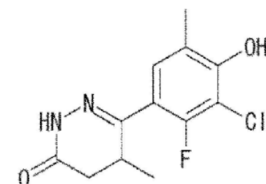


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,21 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,04-3,16 (1H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,96-6,05 (1H, m), 6,71-6,81 (2H, m), 7,30 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,56 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,91 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 106)

6-(3-Cloro-2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 119]

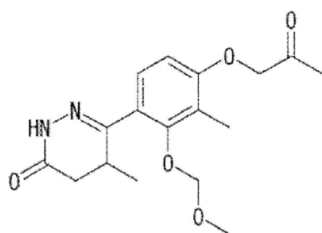


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,02 (1H, s), 10,97 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 107)

Producción de 6-[2-(metoximetiloxi)-3-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 120]



A una mezcla de 6-[4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 98, 140 mg) y carbonato de potasio (83 mg) en DMF (3 ml) se le añadió bromoacetona (0,052 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 60 : 40 a 40 : 60). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con dietil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg).

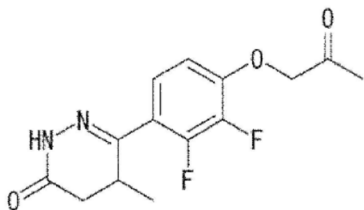
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 4,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,42 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 107.

(Ejemplo de referencia 108)

6-[2,3-Difluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 121]

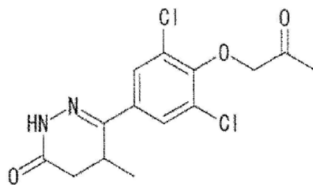


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,91-7,01 (1H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 109)

6-[3,5-Dicloro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 122]

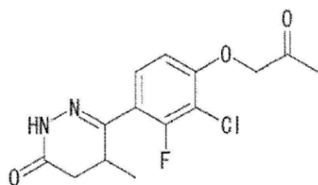


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 110)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 123]



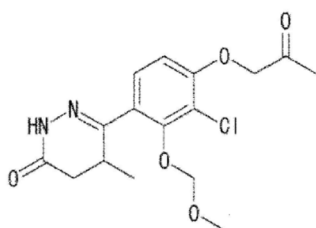
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,6, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,6, 6,8 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,9, 1,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,03 (1H, s).

5

(Ejemplo de referencia 111)

6-[3-Cloro-2-(metoximetiloxi)-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

10 [Fórmula química 124]



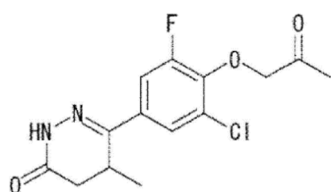
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,37 (3H, s), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,60 (2H, s), 5,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,18 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, s).

15

(Ejemplo de referencia 112)

20 6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 125]



25

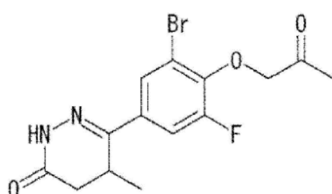
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,17 (3H, s), 2,24 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 4,95 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 13,2, 2,1 Hz), 7,67-7,71 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 113)

30

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 126]



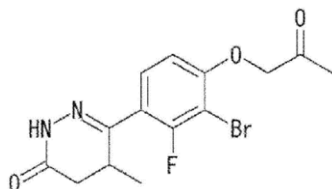
35

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,92 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 13,4, 2,1 Hz), 7,82 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,06 (1H, s).

40 (Ejemplo de referencia 114)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 127]

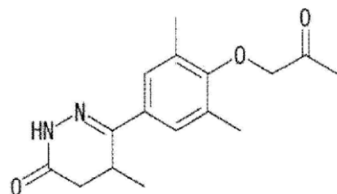


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,9, 1,2 Hz), 7,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 115)

6-[3,5-Dimetil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 128]

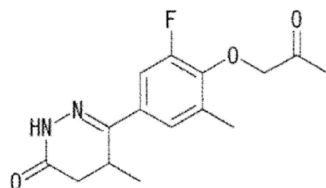


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,31-3,42 (1H, m), 4,52 (2H, s), 7,45 (2H, s), 10,88 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 116)

6-[3-Fluoro-5-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 129]

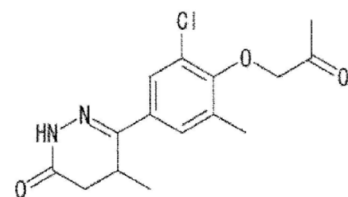


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,14 (3H, s), 2,22 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 4,84 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 117)

6-[3-Cloro-5-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 130]

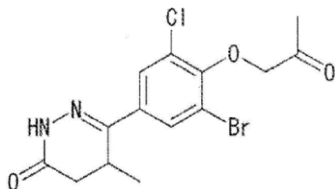


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 4,51 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,73 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 118)

6-[3-Bromo-5-cloro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 131]

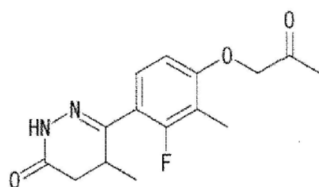


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,45-2,55 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,54 (2H, s), 7,75 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,58 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 119)

6-[2-Fluoro-3-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 132]

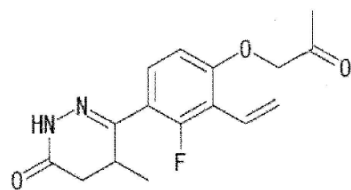


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,14 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,23 (1H, dd, J = 16,9, 3,6 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 4,92 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,93 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 120)

6-[2-Fluoro-4-(2-oxopropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 133]

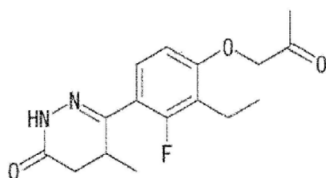


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,31 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,13 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,58 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 121)

6-[3-Etil-2-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 134]

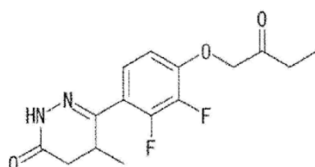


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,16-1,24 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,69-2,83 (3H, m), 3,20-3,33 (1H, m), 4,58 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, s.a.).

5 (Ejemplo de referencia 122)

6-[2,3-Difluoro-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 135]

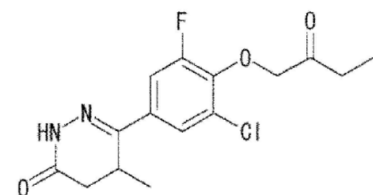


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz), 2,48-2,58 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,89-7,01 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 123)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 136]

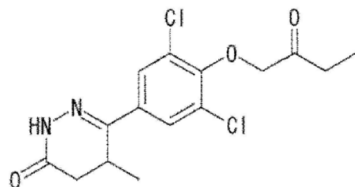


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,54 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 7,1 Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,96 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,58-7,64 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 124)

6-[3,5-Dicloro-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 137]

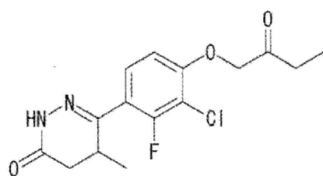


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 7,1 Hz), 3,38-3,49 (1H, m), 4,75 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 125)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 138]

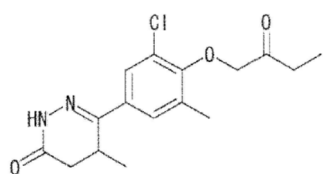


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,7 Hz), 2,56 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 126)

6-[3-Cloro-5-metil-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 139]

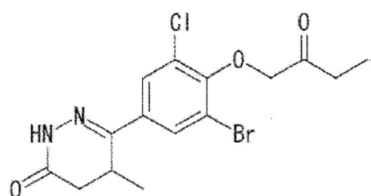


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 2,65-2,80 (3H, m), 3,23-3,33 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,76 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 127)

6-[3-Bromo-5-cloro-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 140]

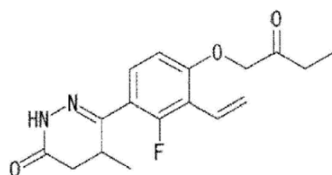


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 16,9, 1,0 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 2,83 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,75 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,77 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 128)

6-[2-Fluoro-4-(2-oxobutoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

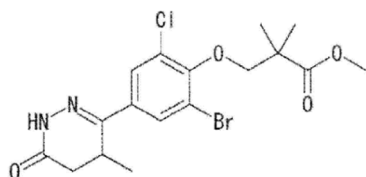
[Fórmula química 141]



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,15 (1H, m), 6,54-6,59 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,64 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 129)

Producción de 3-[2-bromo-6-cloro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo
[Fórmula química 142]



Se agitó una suspensión de 6-(3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 87, 500 mg), 2,2-dimetil-3-(metilsulfonilo)propanoato de metilo (430 mg) y carbonato de cesio (769 mg) en NMP (4 ml) a 150°C con irradiación por microondas durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 33 : 67) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (342 mg).

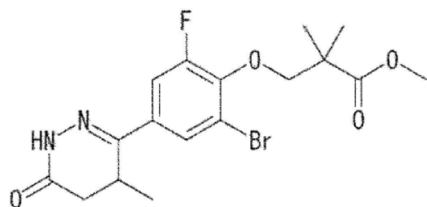
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,24 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,41 (6H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,20-3,30 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,67 (1H, s.a.).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 129.

(Ejemplo de referencia 130)

3-[2-Bromo-6-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo

[Fórmula química 143]

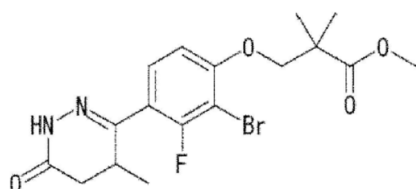


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (6H, s), 2,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,16 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 7,80 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 131)

3-[2-Bromo-3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo

[Fórmula química 144]

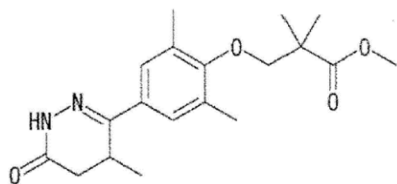


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,29 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,9, 1,1 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 132)

3-[2,6-Dimetil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo

[Fórmula química 145]

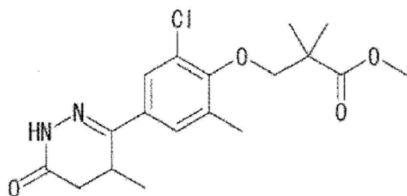


- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,17-2,27 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,44 (2H, s), 10,87 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 133)

- 10 3-[2-Cloro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo

[Fórmula química 146]



- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J = 16,8, 1,0$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 7,46 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,73 (1H, s.a.).

- 20 (Ejemplo de referencia 134)

3-[2-Fluoro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo

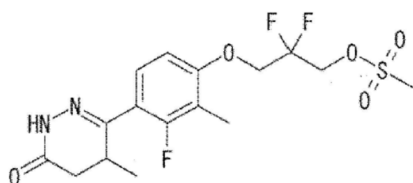
[Fórmula química 147]

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,46 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 17,0, 6,8$ Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 8,53 (1H, s).

- 30 (Ejemplo de referencia 135)

Producción de metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo

- 35 [Fórmula química 148]



- 40 Se agitó una suspensión de 6-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 92, 500 mg), metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-(metilsulfoniloxi)propilo (1,70 g) y carbonato de cesio

(2,07 g) en NMP (4 ml) a 150°C con irradiación por microondas durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 65 : 35 a 45 : 55) para proporcionar el compuesto del título como un producto amorfo de color amarillo pálido (324 mg).

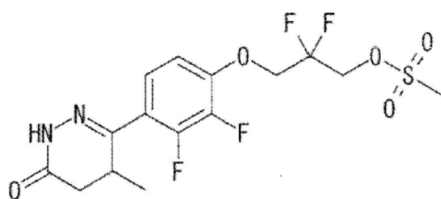
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,13 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,04-3,19 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,54 (2H, t, J = 12,6 Hz), 4,73 (2H, t, J = 13,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,96 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 135.

(Ejemplo de referencia 136)

Metanosulfonato de 3-[2,3-difluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 149]

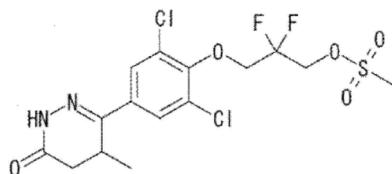


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,13-3,22 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,60-4,76 (4H, m), 7,16-7,26 (1H, m), 7,38-7,47 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 137)

Metanosulfonato de 3-[2,6-dicloro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 150]

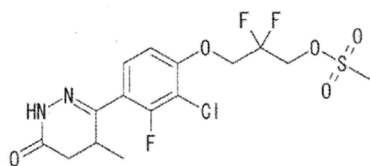


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,34 (3H, s), 3,39-3,51 (1H, m), 4,49 (2H, t, J = 13,1 Hz), 4,76 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,81-7,90 (2H, m), 11,12 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 138)

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 151]

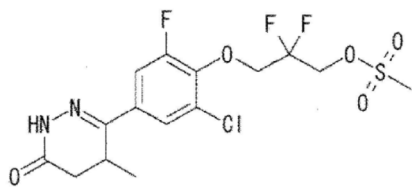


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,07-3,21 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,58-4,78 (4H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 139)

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-6-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 152]

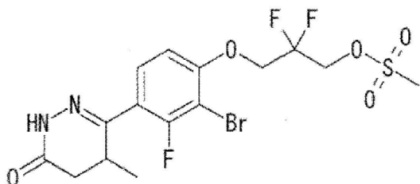


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,32 (3H, s), 3,37-3,49 (1H, m), 4,58 (2H, t, J = 13,1 Hz), 4,73 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 140)

Metanosulfonato de 3-[2-bromo-3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 153]

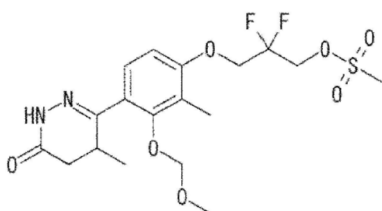


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,6, 3,8 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,6, 6,8 Hz), 3,07-3,20 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,55-4,81 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 141)

Metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-(metoximetiloxi)-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo

[Fórmula química 154]

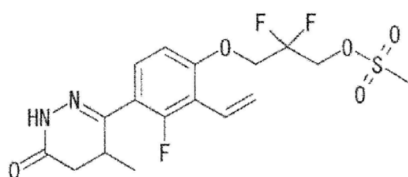


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,22 (3H, s), 2,42 (1H, dd, J = 17,1, 4,9 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 3,10 (3H, s), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 11,4 Hz), 4,61 (2H, t, J = 11,8 Hz), 4,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,43 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 142)

Metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)-2-vinilfenoxi]propilo

[Fórmula química 155]

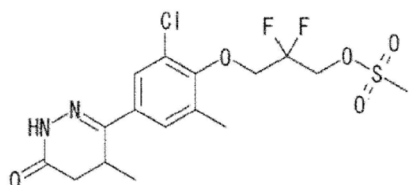


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,21-3,32 (1H, m), 4,34 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,58 (2H, t, J = 11,7 Hz), 5,59-5,65 (1H, m), 5,95-6,03 (1H, m), 6,69-6,80 (2H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,47 (1H, s.a.).

5 (Ejemplo de referencia 143)

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 156]

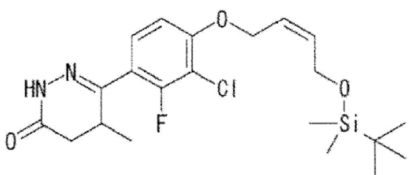


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,34 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,37 (2H, t, J = 13,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 144)

Producción de 6-{4-[(Z)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-3-cloro-2-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 157]



Se agitó una mezcla de 6-(3-cloro-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 89, 250 mg), (Z)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-buten-1-ol (217 mg), azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (251 mg) y trietilfosfina (281 mg) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (251 mg) y trietilfosfina (281 mg) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 65 : 35 a 45 : 55) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (296 mg).

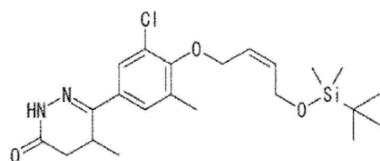
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 17,1, 3,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 17,1, 6,7 Hz), 3,22-3,32 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 4,81 (2H, dd, J = 5,5, 1,1 Hz), 5,65-5,86 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 144.

(Ejemplo de referencia 145)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-3-cloro-5-metilfenil}-5-etil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 158]



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,6 Hz), 2,34 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz),

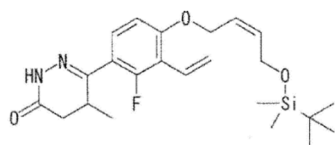
2,70 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,24-3,33 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,57-4,61 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,60 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 146)

5

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-2-fluoro-3-vinilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 159]



10

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 16,9 3,4 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,21-3,32 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,71-4,77 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 5,68-5,83 (2H, m), 6,04-6,09 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 18,1, 12,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s.a.).

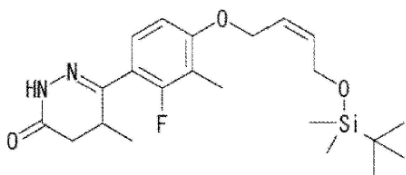
15

(Ejemplo de referencia 147)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-2-fluoro-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

20

[Fórmula química 160]



25

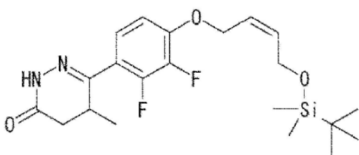
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,15 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 3,5 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,20-3,33 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,67-4,75 (2H, m), 5,66-5,83 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 148)

30

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-2,3-difluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 161]



35

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,22 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 3,3 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 4,80 (2H, dd, J = 5,9, 1,2 Hz), 5,66-5,75 (1H, m), 5,75-5,84 (1H, m), 6,75-6,84 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 8,51 (1H, s.a.).

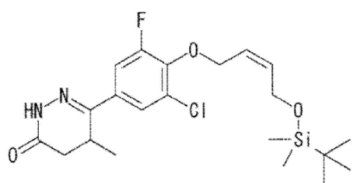
40

(Ejemplo de referencia 149)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-3-cloro-5-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 162]

45

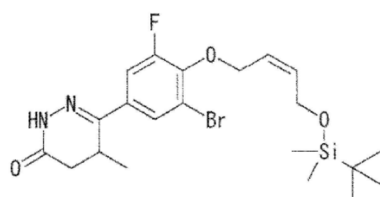


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,6 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 17,0, 0,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,18-3,31 (1H, m), 4,26 (2H, d, J = 3,9 Hz), 4,78 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,73-5,83 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 12,0, 2,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,54 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 150)

6-{3-Bromo-4-[(Z)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-5-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 163]

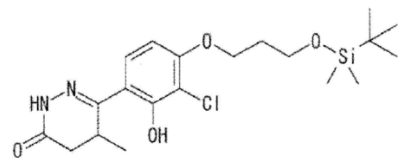


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,18-3,31 (1H, m), 4,27 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,73-5,83 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 7,70 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,61 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 151)

6-{4-[3-(terc-Butildimetilsililoxi)propoxi]-3-cloro-2-hidroxifenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 164]

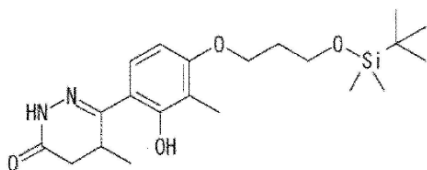


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,04 (2H, quintuplete, J = 6,1 Hz), 2,52 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 17,1, 6,6 Hz), 3,38-3,50 (1H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, s.a.), 12,38 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 152)

6-{4-[3-(terc-Butildimetilsililoxi)propoxi]-2-hidroxi-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 165]

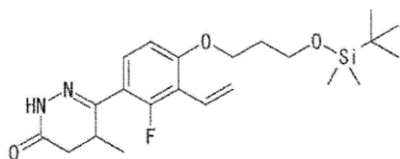


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01 (2H, quintuplete, J = 6,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,46-2,54 (1H, m), 2,72 (1H, dd, J = 16,8, 6,6 Hz), 3,40-3,52 (1H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 8,37 (1H, s.a.), 11,89 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 153)

6-{4-[3-(terc-Butildimetilsililoxi)propoxi]-2-fluoro-3-vinilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 166]

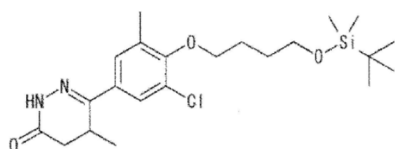


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,03 (2H, quintuplete, J = 6,1 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,49-5,57 (1H, m), 5,99-6,08 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 18,1, 12,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 154)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-3-cloro-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 167]

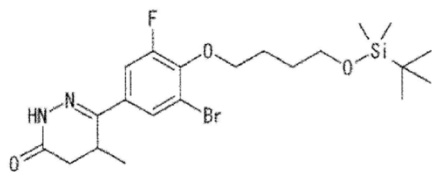


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 8,54 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 155)

6-{3-Bromo-4-[4-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi]-5-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 168]

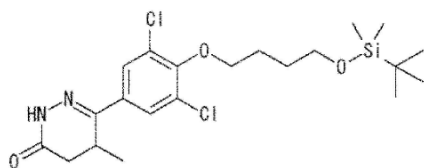


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,69-1,79 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,48 (1H, dd, J = 16,9, 1,0 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,18-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,19 (2H, td, J = 6,5, 1,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,2, 2,2 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 8,55 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 156)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-3,5-diclorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 169]

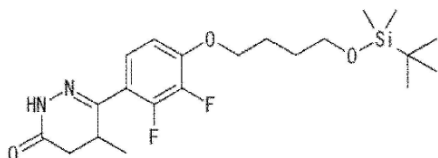


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,19-3,33 (1H, m), 3,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,68 (2H, s), 8,53 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 157)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-2,3-difluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 170]

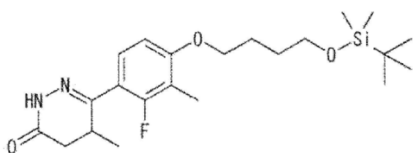


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,64-1,76 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 2,9$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,20-3,34 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,74-6,81 (1H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 8,55 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 158)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-2-fluoro-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 171]

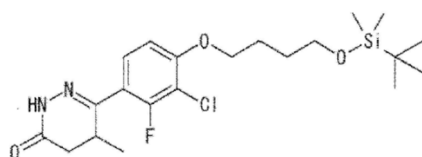


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,5$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 159)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-3-cloro-2-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 172]

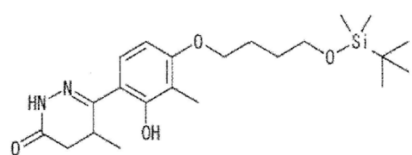


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,49 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 160)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-2-hidroxi-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 173]



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,28 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,67-1,77 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,14 (3H,

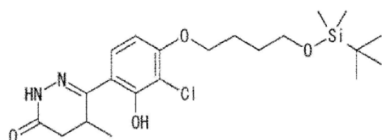
s), 2,49 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 17,1, 6,6 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,48 (1H, s.a.), 11,90 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 161)

5

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-3-cloro-2-hidroxifenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 174]



10

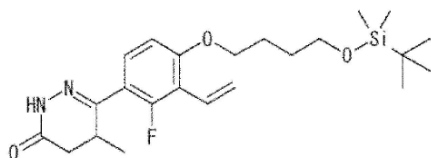
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,29 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 17,1, 6,6 Hz), 3,38-3,48 (1H, m), 3,70 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,57 (1H, s.a.), 12,40 (1H, s).

15

(Ejemplo de referencia 162)

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-2-fluoro-3-vinilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

20 [Fórmula química 175]



25

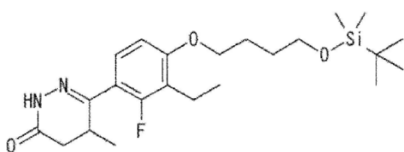
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,66-1,76 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,49-5,57 (1H, m), 6,01-6,09 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 8,51 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 163)

30

6-{4-[4-(terc-Butildimetilsililoxi)butoxi]-3-etil-2-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 176]



35

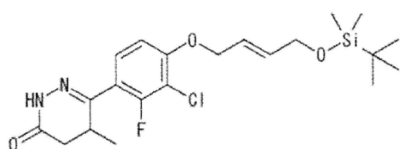
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,66-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 3,4 Hz), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,48 (1H, s.a.).

40

(Ejemplo de referencia 164)

6-{4-[(E)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxil]-3-cloro-2-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

45 [Fórmula química 177]



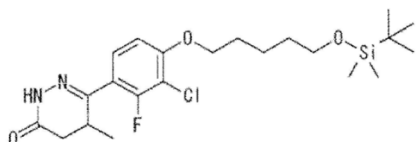
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 17,0, 3,3 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 4,22-4,25 (2H, m), 4,66-4,69 (2H, m), 5,90-6,03 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, s.a.).

5

(Ejemplo de referencia 165)

6-{4-[5-(terc-Butildimetilsililo)pentoxi]-3-cloro-2-fluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

10 [Fórmula química 178]

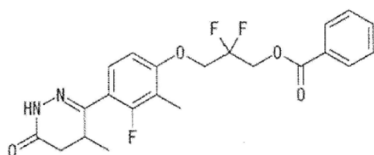


15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50-1,65 (4H, m), 1,88 (2H, quintuplete, J = 6,6 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 17,1, 3,2 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 9,0, 1,5 Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 8,49 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 166)

20 Producción de benzoato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo

[Fórmula química 179]



25 Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo (ejemplo de referencia 135, 324 mg) y benzoato de sodio (229 mg) en DMF (4 ml) a 180°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 70 : 30 a 50 : 50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (253 mg).

30

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,02 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,12 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,03-3,19 (1H, m), 4,63 (2H, t, J = 12,7 Hz), 4,84 (2H, t, J = 13,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 10,96 (1H, s).

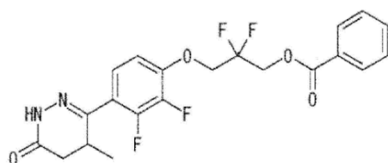
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 166.

40

(Ejemplo de referencia 167)

Benzoato de 3-[2,3-difluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

45 [Fórmula química 180]

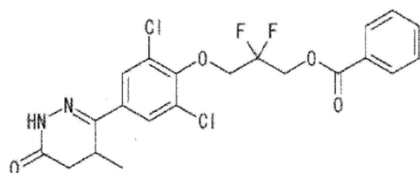


50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,08-3,22 (1H, m), 4,67-4,87 (4H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 168)

Benzoato de 3-[2,6-dicloro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 181]

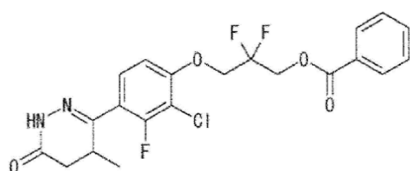


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,39-3,49 (1H, m), 4,56 (2H, t, $J = 12,8$ Hz), 4,86 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m), 11,12 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 169)

Benzoato de 3-[2-cloro-3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 182]

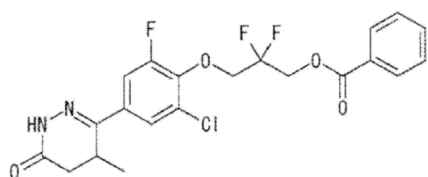


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,21 (1H, m), 4,67-4,91 (4H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 170)

Benzoato de 3-[2-cloro-6-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 183]

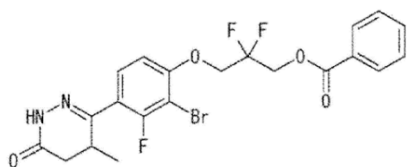


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,67 (2H, t, $J = 12,9$ Hz), 4,83 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 7,52-7,61 (2H, m), 7,64-7,75 (3H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 171)

Benzoato de 3-[2-bromo-3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 184]

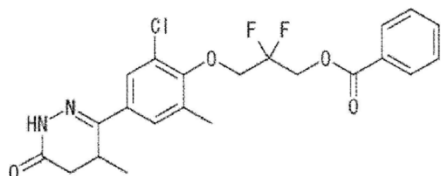


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,07-3,19 (1H, m), 4,75 (2H, t, J = 12,6 Hz), 4,84 (2H, t, J = 13,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,53-7,64 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 172)

Benzoato de 3-[2-cloro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 185]

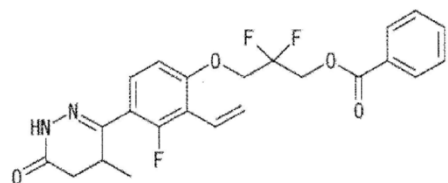


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,27-3,43 (1H, m), 4,45 (2H, t, J = 12,9 Hz), 4,85 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,67-7,69 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 173)

Benzoato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)-2-vinilfenoxi]propilo

[Fórmula química 186]

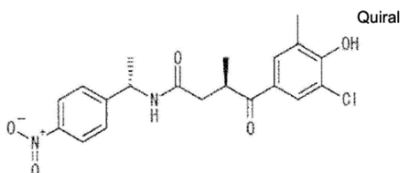


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 4,39 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 12,5 Hz), 5,55-5,62 (1H, m), 5,97-6,05 (1H, m), 6,70-6,81 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,51 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 174)

Producción de (3R)-4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-3-metil-N-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]-4-oxobutanamida

[Fórmula química 187]



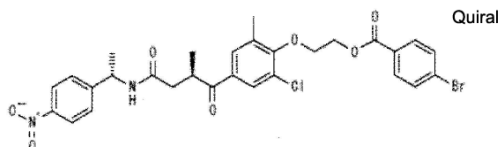
A una mezcla de ácido 4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-3-metil-4-oxobutanoico (ejemplo de referencia 71, 317 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron clorhidrato de (S)-1-(4-nitrofenil)etilamina (275 mg), trietilamina (0,189 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (208 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (260 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el diastereómero en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 25 : 75) para proporcionar el compuesto del título como un producto amorfo de color amarillo pálido (206 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,30-2,38 (4H, m), 2,80 (1H, dd, J = 14,9, 9,0 Hz), 3,85-3,97 (1H, m), 5,07 (1H, quintuplete, J = 7,1 Hz), 5,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,08 (1H, s), 7,41-7,48 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15-8,22 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 175)

Producción de 4-bromobenzoato de 2-{2-cloro-6-metil-4-[(2R)-2-metil-3-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]carbamoil}propanoil}fenoxi}etilo

[Fórmula química 188]



A una mezcla de (3R)-4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-3-metil-N-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]-4-oxobutanamida (ejemplo de referencia 174, 206 mg) en THF (5,0 ml) se le añadieron 4-bromobenzoato de 2-hidroxietilo (162 mg) y trifetilfosfina (174 mg) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (155 mg) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 33 : 67) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (205 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,31-2,39 (4H, m), 2,82 (1H, dd, J = 14,9, 9,3 Hz), 3,85-3,96 (1H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,64-4,70 (2H, m), 5,08 (1H, quintuplete, J = 7,1 Hz), 5,96 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87-7,93 (2H, m), 8,15-8,21 (2H, m).

Se recrystalizó el compuesto obtenido en acetato de etilo/heptano para dar un cristal individual del mismo. Según el análisis de estructura de cristal mediante rayos X del cristal individual, se determinó que la estereoquímica en la 3ª posición del resto butanamida del mismo era R.

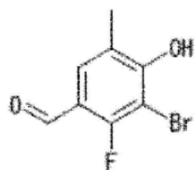
<Datos cristalográficos>

Fórmula de composición: C₂₉H₂₈BrClN₂O₇, peso molecular: 631,90, grupo espacial monoclinico P2₁ (#4), a = 4,7154(5) Å, b = 20,026(2) Å, c = 15,3231(18) Å, V = 1433,7(3) Å³, Z = 2, D_c = 1,464 g/cm³, factor R = 0,1308.

(Ejemplo de referencia 176)

Producción de 3-bromo-2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído

[Fórmula química 189]



A una disolución de 2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído (3,39 g) en ácido acético (20 ml) se le añadió bromuro-perbromuro de piridinio (8,44 g) y se agitó la mezcla a 75°C durante una hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se recogieron los precipitados en un filtro, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (4,77 g).

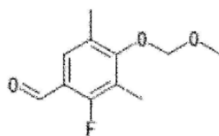
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,25 (3H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 10,02 (1H, s), 10,82 (1H, s.a.).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 28.

(Ejemplo de referencia 177)

2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-3,5-dimetilbenzaldehído

[Fórmula química 190]



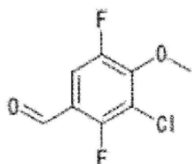
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,29 (3H, s), 3,62 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,27 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 30.

- 10 (Ejemplo de referencia 178)

3-Cloro-2,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído

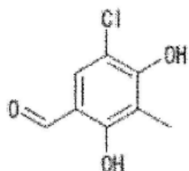
- 15 [Fórmula química 191]



- 20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,16 (3H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 11,4, 6,3$ Hz), 10,23 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).
(Ejemplo de referencia 179)

Producción de 5-cloro-2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído

- 25 [Fórmula química 192]



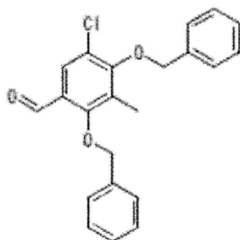
- 30 A una mezcla de 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído (6,09 g) en dicloroetano (80 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (6,41 g) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 95 : 5 a 74 : 26) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,76 g).

- 35 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 2,07 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 9,77 (1H, s), 10,52 (1H, s.a.), 11,36 (1H, s).
(Ejemplo de referencia 180)

Producción de 2,4-bis(benciloxi)-5-cloro-3-metilbenzaldehído

- 40

[Fórmula química 193]



- 5 A una mezcla de 5-cloro-2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído (ejemplo de referencia 179, 6,76 g) en DMF (75 ml) se le añadieron carbonato de potasio (15,0 g) y bromuro de bencilo (10,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (11,3 g).

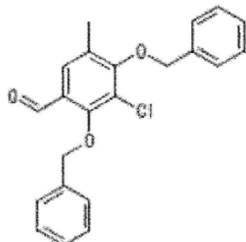
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,20 (3H, d, J = 0,5 Hz), 5,03 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,35-7,55 (10H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 9,99 (1H, s).

- 15 Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 180.

(Ejemplo de referencia 181)

- 20 2,4-Bis(benciloxi)-3-cloro-5-metilbenzaldehído

[Fórmula química 194]

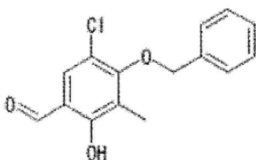


- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,25 (3H, d, J = 0,7 Hz), 5,06 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,35-7,53 (10H, m), 7,58 (1H, d, J = 0,7 Hz), 10,05 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 182)

- 30 Producción de 4-benciloxi-5-cloro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído

[Fórmula química 195]



- 35 A una mezcla de 2,4-bis(benciloxi)-5-cloro-3-metilbenzaldehído (ejemplo de referencia 180, 11,33 g) en tolueno (140 ml) / dietil éter (20 ml) se le añadió bromuro de magnesio (8,53 g). Bajo una atmósfera de argón, se agitó la mezcla a 100°C durante una hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 95 : 5 a 90 : 10 a 75 : 25) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,26 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 5,02 (2H, s), 7,34-7,53 (6H, m), 9,77 (1H, s), 11,37 (1H, s).

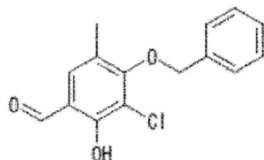
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 182.

5

(Ejemplo de referencia 183)

4-Benciloxi-3-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído

10 [Fórmula química 196]



15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 5,08 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,36-7,53 (5H, m), 9,79 (1H, s), 11,57 (1H, s).

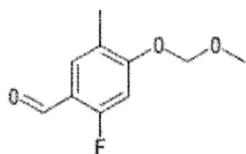
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 32.

20

(Ejemplo de referencia 184)

2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilbenzaldehído

25 [Fórmula química 197]



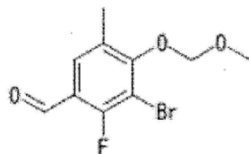
30

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz), 10,21 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 185)

3-Bromo-2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilbenzaldehído

35 [Fórmula química 198]



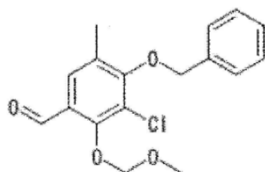
40

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,36-2,39 (3H, m), 3,66 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz), 10,26 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 186)

4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)-5-metilbenzaldehído

[Fórmula química 199]

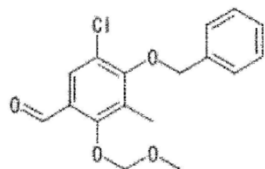


- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 3,63 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,34-7,51 (5H, m), 7,62-7,63 (1H, m), 10,27 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 187)

- 10 4-Benciloxi-5-cloro-2-(metoximetiloxi)-3-metilbenzaldehído

[Fórmula química 200]



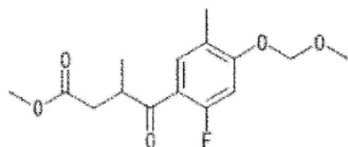
- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 3,58 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,34-7,50 (5H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 10,20 (1H, s).

- 20 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 41.

(Ejemplo de referencia 188)

- 25 4-[2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 201]

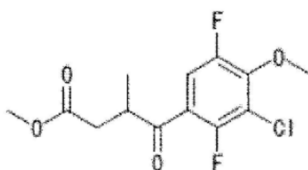


- 30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,20 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 16,7, 5,9$ Hz), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7, 8,4, 1,8$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 189)

- 35 4-(3-Cloro-2,5-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 202]

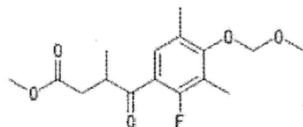


- 40 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,97 (1H, ddd, $J = 17,0, 9,1, 1,9$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,69-3,80 (1H, m), 4,12 (3H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 12,1, 6,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 190)

4-[2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-3,5-dimetilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 203]

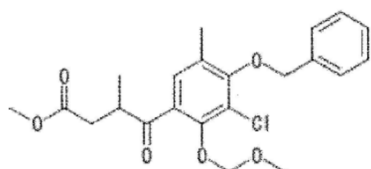


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7, 8,4, 1,6$ Hz), 3,61 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 5,00 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 191)

4-[4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 204]

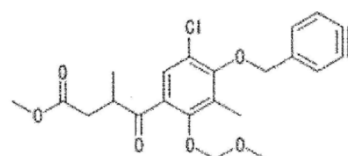


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 2,40 (1H, dd, $J = 16,6, 6,1$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz), 3,57 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,32-7,33 (1H, m), 7,35-7,53 (5H, m).

(Ejemplo de referencia 192)

4-[4-Benciloxi-5-cloro-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 205]



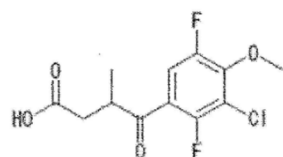
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 16,7, 5,9$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 16,7, 8,1$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,00 (2H, s), 7,34-7,52 (6H, m).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 63.

(Ejemplo de referencia 193)

Ácido 4-(3-cloro-2,5-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 206]



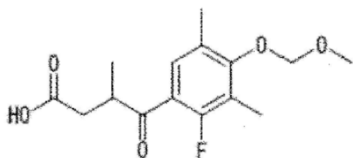
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,71 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,8, 1,2$ Hz),

3,57-3,69 (1H, m), 4,08 (3H, d, J = 2,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 12,2, 6,7 Hz), 12,25 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 194)

5 Ácido 4-[2-fluoro-4-(metoximetiloxi)-3,5-dimetilfenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 207]

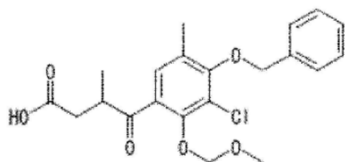


10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,25 (3H, s), 2,37 (1H, dd, J = 16,9, 5,3 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 16,9, 8,9, 1,3 Hz), 3,52 (3H, s), 3,58-3,68 (1H, m), 5,04 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,16 (1H, s.a.).

15 (Ejemplo de referencia 195)

Ácido 4-[4-benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 208]

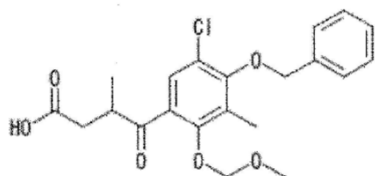


20 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (3H, s), 2,34 (1H, dd, J = 16,7, 6,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 16,7, 7,7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,67-3,77 (1H, m), 4,98-5,02 (3H, m), 5,04 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,34-7,56 (6H, m), 12,16 (1H, s.a.).

25 (Ejemplo de referencia 196)

Ácido 4-[4-benciloxi-5-cloro-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 209]



35 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,20 (3H, d, J = 0,5 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 16,8, 5,9 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 7,8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,64-3,74 (1H, m), 4,90 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,95 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,99 (2H, s), 7,36-7,53 (5H, m), 7,55-7,56 (1H, m), 12,22 (1H, s.a.).

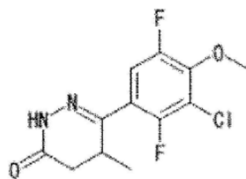
40 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 73.

(Ejemplo de referencia 197)

6-(3-Cloro-2,5-difluoro-4-metoxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

45

[Fórmula química 210]

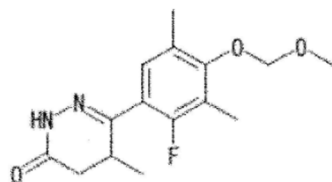


- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 4,00 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 12,3, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 198)

- 10 6-[2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 211]

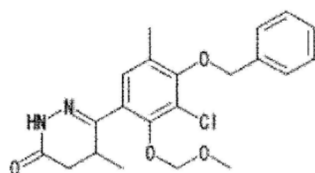


- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,17 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,20-2,27 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 3,52 (3H, s), 5,00 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,98 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 199)

- 20 6-[4-Benciloxi-3-cloro-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 212]

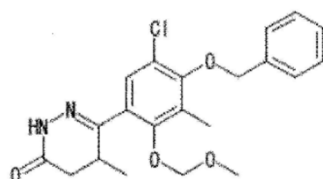


- 25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,7, 5,4$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,11-3,23 (1H, m), 3,46 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,01-5,06 (2H, m), 7,18-7,19 (1H, m), 7,34-7,55 (5H, m), 10,96 (1H, s).

- 30 (Ejemplo de referencia 200)

6-[4-Benciloxi-5-cloro-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

- 35 [Fórmula química 213]

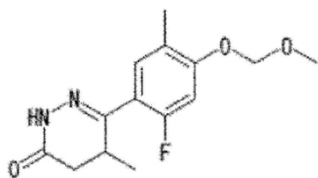


- 40 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21 (3H, s), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,93 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,96 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,35-7,54 (5H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 201)

6-[2-Fluoro-4-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 [Fórmula química 214]



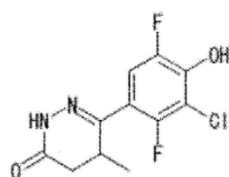
10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, dd, $J = 16,7, 3,3$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,39 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz), 10,95 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 92.

15 (Ejemplo de referencia 202)

6-(3-Cloro-2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

20 [Fórmula química 215]



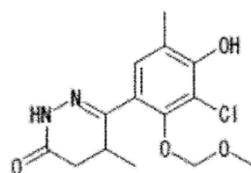
25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,4$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,10-3,21 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 11,7, 7,2$ Hz), 11,05 (1H, s), 11,37 (1H, s.a.).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 98.

30 (Ejemplo de referencia 203)

6-[3-Cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

35 [Fórmula química 216]

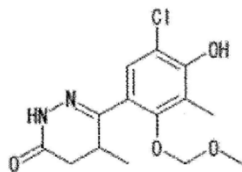


40 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,18 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 5,1$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,96 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,03-7,05 (1H, m), 9,50 (1H, s.a.), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 204)

45 6-[5-Cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 217]



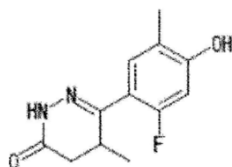
- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,91 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,16 (3H, s), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 5,4 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 7,0 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 9,54 (1H, s), 10,85 (1H, s).

10 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 103.

(Ejemplo de referencia 205)

- 15 6-(2-Fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 218]

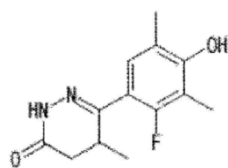


- 20 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,20 (1H, dd, J = 16,7, 3,1 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,08-3,16 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 9,3, 0,7 Hz), 10,19 (1H, s.a.), 10,87 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 206)

- 25 6-(2-Fluoro-4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 219]



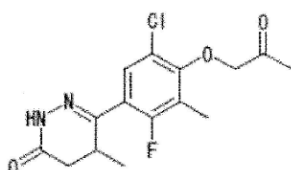
- 30 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,10 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,15 (3H, s), 2,20 (1H, dd, J = 16,7, 3,4 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,05-3,16 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,03 (1H, s), 10,87 (1H, s).

35 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 107.

(Ejemplo de referencia 207)

- 40 6-[5-Cloro-2-fluoro-3-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 220]

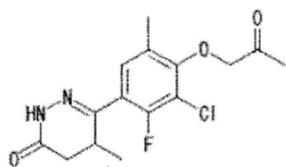


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,18 (3H, s), 2,21-2,29 (4H, m), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 4,72 (2H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 208)

6-[3-Cloro-2-fluoro-5-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 221]

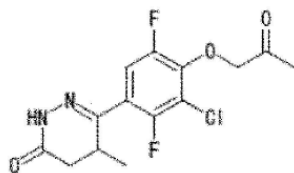


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22-2,30 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 209)

6-[3-Cloro-2,5-difluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 222]

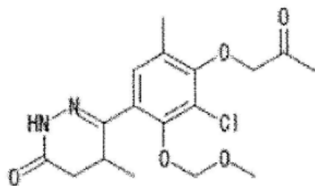


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,16 (3H, s), 2,26 (1H, dd, J = 16,8, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 5,02-5,07 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 13,0, 7,1 Hz), 11,13 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 210)

6-[3-Cloro-2-(metoximetiloxi)-5-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 223]

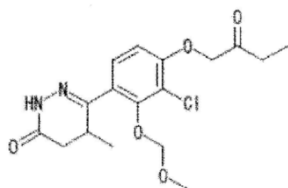


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,93 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 5,6 Hz), 2,26 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,01 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,02 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,17-7,18 (1H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 211)

6-[3-Cloro-2-(metoximetiloxi)-4-(2-oxobutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 224]

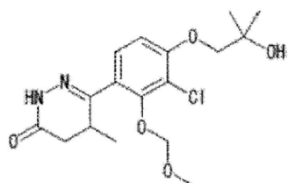


5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,14 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz), 2,69-2,85 (3H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,52 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 212)

10 Producción de 6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 225]



15 Se agitó una mezcla de 6-[3-cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 99, 130 mg), 1-cloro-2-metil-2-propanol (0,268 ml) y carbonato de potasio (241 mg) en etanol (2,0 ml)/agua (0,2 ml) a 80°C durante 7 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hidróxido de sodio acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (130 mg).

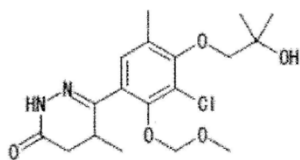
20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,44 (1H, s.a.).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 212.

(Ejemplo de referencia 213)

6-[3-Cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 226]



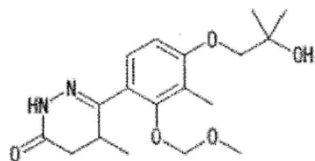
40 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,00 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,15-7,16 (1H, m), 10,94 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 214)

6-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

45

[Fórmula química 227]



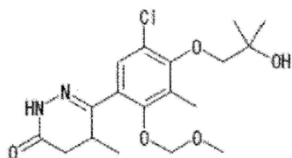
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 17,1, 4,6$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,46 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 215)

10

6-[5-Cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 228]



15

- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,251 (1H, dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz), 2,255 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,66 (1H, s), 4,92 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 10,94 (1H, s).

20

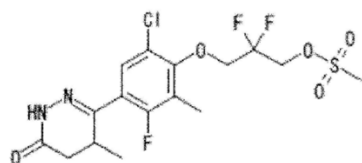
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 135.

(Ejemplo de referencia 216)

25

Metanosulfonato de 3-[6-cloro-3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 229]



30

- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,18 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,43 (2H, t, $J = 13,3$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 13,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,09 (1H, s).

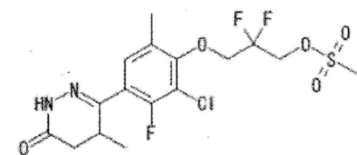
35

(Ejemplo de referencia 217)

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-3-fluoro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 230]

40



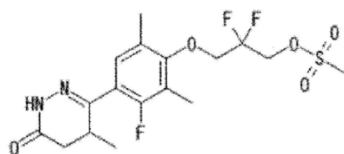
45

- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,44 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 13,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 218)

Metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2,6-dimetil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo

[Fórmula química 231]

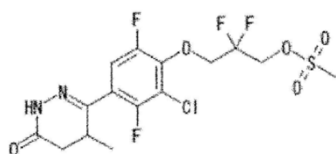


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,74 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 11,00 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 219)

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-3,6-difluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 232]



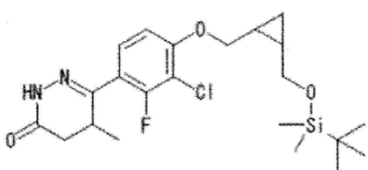
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 16,9, 3,8$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,13-3,22 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,60-4,78 (4H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz), 11,17 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 144.

(Ejemplo de referencia 220)

6-(4-[[[(1S*,2R*)-2-(terc-Butildimetilsililoximetil)ciclopropil]metoxi]-3-cloro-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 233]

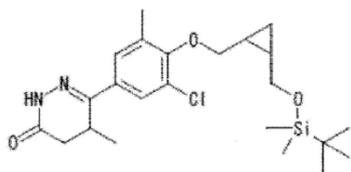


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,49 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 0,85-0,95 (10H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,25-1,37 (1H, m), 1,38-1,49 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,1, 3,2$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,13-4,23 (2H, m), 6,73-6,79 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 8,53 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 221)

6-(4-[[[(1S*,2R*)-2-(terc-Butildimetilsililoximetil)ciclopropil]metoxi]-3-cloro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 234]

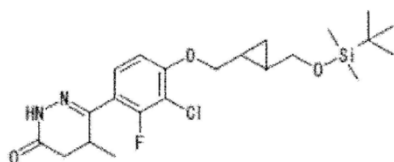


5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,046 (3H, s), 0,054 (3H, s), 0,38-0,45 (1H, m), 0,87-0,94 (10H, m), 1,22-1,34 (4H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,71 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J = 10,4, 7,9$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 10,4, 7,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,54 (1H, s.a.).

10 (Ejemplo de referencia 222)

6-(4-[[1S*,2S*]-2-(terc-Butildimetilsililoximetil)ciclopropil]metoxi)-3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

15 [Fórmula química 235]

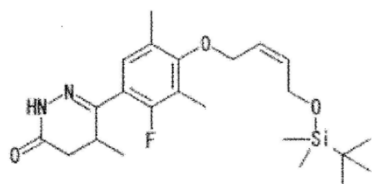


20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,58-0,70 (2H, m), 0,89 (9H, s), 1,08-1,17 (1H, m), 1,18-1,29 (4H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,52-3,66 (2H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 6,71-6,79 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,51 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 223)

25 6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxi]-2-fluoro-3,5-dimetilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 236]

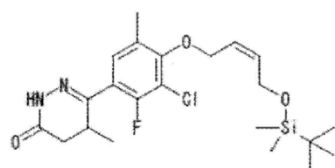


30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J = 17,0, 3,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,32 (1H, m), 4,21-4,28 (2H, m), 4,42 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,72-5,86 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, s.a.).

35 (Ejemplo de referencia 224)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-buteniloxil-3-cloro-2-fluoro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 237]



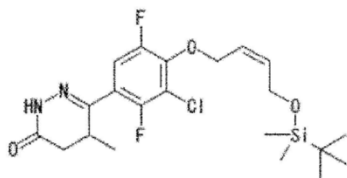
40 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,21 (3H, dd, $J = 7,2, 0,6$ Hz), 2,27-2,30 (3H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 3,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,31 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,59-4,63 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m),

7,31 (1H, dd, J = 8,3, 0,7 Hz), 8,52 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 225)

5 6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililo)-2-butenilo]-3-cloro-2,5-difluorofenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 238]

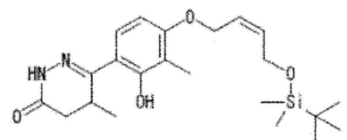


10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,0, 3,1 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 3,25-3,34 (1H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 4,82-4,86 (2H, m), 5,71-5,84 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 11,7, 7,0 Hz), 8,55 (1H, s).

15 (Ejemplo de referencia 226)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililo)-2-butenilo]-2-hidroxi-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 239]

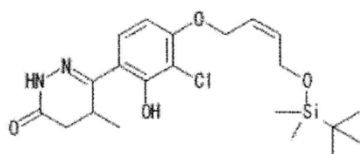


20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,14 (3H, s), 2,47-2,53 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,40-3,51 (1H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 4,67-4,71 (2H, m), 5,69-5,80 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 8,38 (1H, s), 11,90 (1H, s).

25 (Ejemplo de referencia 227)

6-{4-[(Z)-4-(terc-Butildimetilsililo)-2-butenilo]-3-cloro-2-hidroxifenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

30 [Fórmula química 240]

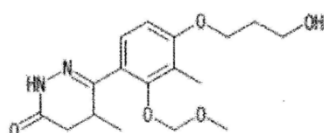


35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,12 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,33 (3H, d, J = 7,6 Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 17,1, 6,6 Hz), 3,41-3,53 (1H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,80-4,86 (2H, m), 5,72-5,86 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,40-8,53 (1H, m), 12,41 (1H, d, J = 2,4 Hz).

40 (Ejemplo de referencia 228)

Producción de 6-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 241]



A una mezcla de 6-[4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 98, 611 mg), 3-(terc-butildimetilsililoxi)propan-1-ol (627 mg) y trifenilfosfina (864 mg) en THF (12 ml) se le añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (771 mg) a 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 85 : 15 a 35 : 65) para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (1,04 g). Se disolvió el aceite en THF (10 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 2,76 ml) a la mezcla a 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 0 : 100) para proporcionar el compuesto del título como un producto amorfo incoloro (635 mg).

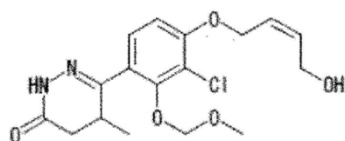
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, quintuplete, J = 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 4,6 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, s.a.).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 228.

(Ejemplo de referencia 229)

6-[3-Cloro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 242]

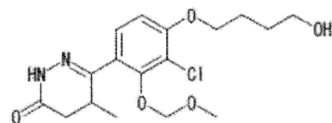


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 230)

6-[3-Cloro-4-(4-hidroxibutoxi)-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 243]

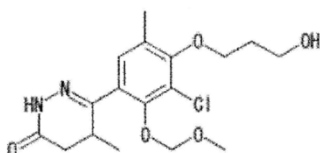


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, s.a.).

(Ejemplo de referencia 231)

6-[3-Cloro-4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 244]



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,42

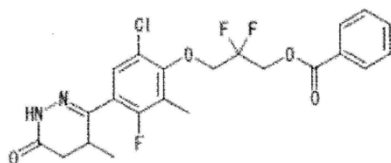
(1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, J = 5,9, 5,5 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,49 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 166.

(Ejemplo de referencia 232)

Benzoato de 3-[6-cloro-3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 245]

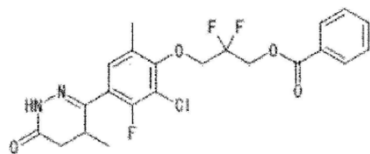


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 4,51 (2H, t, J = 13,2 Hz), 4,85 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,52-7,62 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 233)

Benzoato de 3-[2-cloro-3-fluoro-6-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 246]

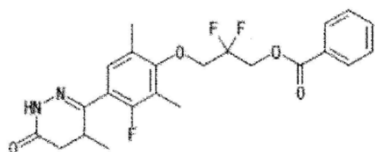


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 4,52 (2H, t, J = 13,1 Hz), 4,85 (2H, t, J = 13,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55-7,62 (2H, m), 7,69-7,76 (1H, m), 8,01-8,07 (2H, m), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 234)

Benzoato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2,6-dimetil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo

[Fórmula química 247]

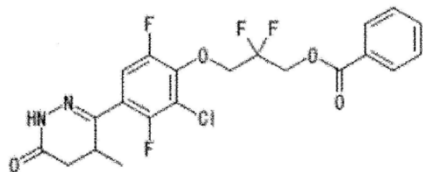


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,18 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (3H, s), 2,24 (1H, dd, J = 16,7, 3,9 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 4,36 (2H, t, J = 13,2 Hz), 4,84 (2H, t, J = 13,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 8,02-8,08 (2H, m), 11,00 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 235)

Benzoato de 3-[2-cloro-3,6-difluoro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 248]



5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 4,75 (2H, t, $J = 13,0$ Hz), 4,83 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 7,52-7,65 (3H, m), 7,68-7,75 (1H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 11,17 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 236)

10 Producción de benzoato de 3-[2-cloro-3-hidroxi-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]-2,2-difluoropropilo

[Fórmula química 249]

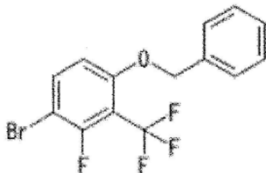
15 Se agitó una suspensión de 6-[3-cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 99, 350 mg), metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-(metilsulfonilo)propilo (943 mg) y carbonato de cesio (1,53 g) en NMP (2,0 ml) a 150°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 0 : 100) para proporcionar una mezcla que contenía el producto intermedio deseado. Se agitó una disolución de la mezcla obtenida y benzoato de sodio (121 mg) en NMP (2,0 ml) a 180°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 33 : 67) y después mediante cromatografía en columna de gel de diol-sílice (heptano : acetato de etilo = de 75 : 25 a 33 : 67) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (38 mg).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,53 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 16,6, 6,6$ Hz), 3,38-3,43 (1H, m), 4,42 (2H, t, $J = 11,2$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 12,7$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 9,10 (1H, s), 12,54 (1H, s).

35 (Ejemplo de referencia 237)

Producción de 4-benciloxi-1-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benceno

[Fórmula química 250]



45 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 4-benciloxi-1-bromo-2-fluorobenceno (6,10 g) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M, una disolución mixta de THF/heptano/etilbenceno, 13,6 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y después se añadió yodo (6,61 g) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con tiosulfato de sodio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se

purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 95 : 5 a 91 : 9) y después se lavó el sólido obtenido mediante trituración con heptano para proporcionar un sólido blanco (5,12 g). Se disolvió el sólido blanco (5,12 g) en NMP (40 ml) y después se añadieron difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (12,8 ml) y yoduro de cobre (4,79 g) al mismo. Bajo una atmósfera de argón, se agitó la mezcla a 100°C durante 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma y después se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se lavó la fase orgánica separada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 100 : 0 a 83 : 17) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,93 g).

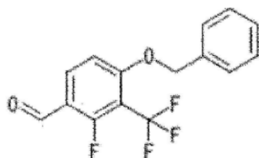
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,17 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 7,57-7,63 (1H, m).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 20.

(Ejemplo de referencia 238)

4-Benciloxi-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído

[Fórmula química 251]



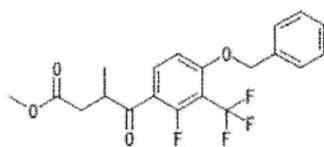
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,45 (5H, m), 8,01 (1H, dd, J = 8,8, 7,9 Hz), 10,25 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 41.

(Ejemplo de referencia 239)

4-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

[Fórmula química 252]



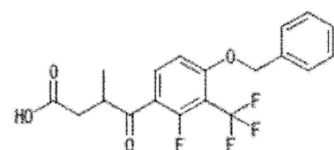
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, J = 7,0, 0,9 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 16,8, 5,2 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 16,8, 8,9, 1,8 Hz), 3,64 (3H, s), 3,69-3,79 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31-7,44 (5H, m), 7,96-8,03 (1H, m).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 63.

(Ejemplo de referencia 240)

Ácido 4-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-metil-4-oxobutanoico

[Fórmula química 253]



^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 5,3 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 17,0, 9,0, 0,9 Hz),

3,55-3,67 (1H, m), 5,39 (2H, s), 7,32-7,49 (6H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 12,20 (1H, s).

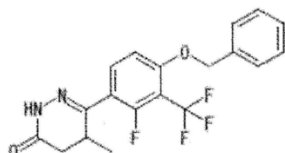
Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 83.

5

(Ejemplo de referencia 241)

6-[4-Benciloxi-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

10 [Fórmula química 254]



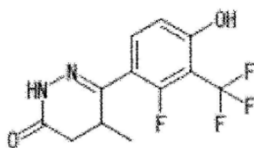
15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 4,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,05-3,19 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 7,77-7,87 (1H, m), 11,05 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo de referencia 98.

20 (Ejemplo de referencia 242)

6-[2-Fluoro-4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25 [Fórmula química 255]

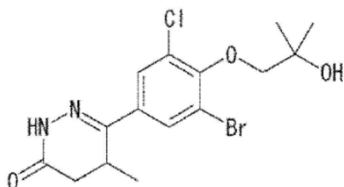


30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,8 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,04-3,15 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61-7,68 (1H, m), 10,99 (1H, s), 11,40 (1H, s.a.).

(Ejemplo 1)

Producción de 6-[3-bromo-5-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

35 [Fórmula química 256]



40 A la mezcla de 6-(3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 87, 300 mg) que se disolvió en etanol-agua (4 : 1, 10 ml) se le añadieron 1-cloro-2-metil-2-propanol (0,388 ml) y carbonato de potasio (522 mg). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 33 : 67). Se recrystalizó el sólido obtenido en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (107 mg).

45

Punto de fusión: 176,6-178,2°C

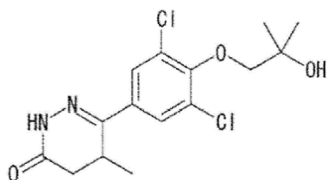
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 1.

50

(Ejemplo 2)

6-[3,5-Dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 257]

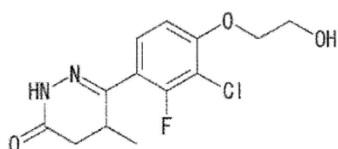


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,29 (6H, s), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 3,75 (2H, s), 4,68 (1H, s.a.), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo 3)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 258]

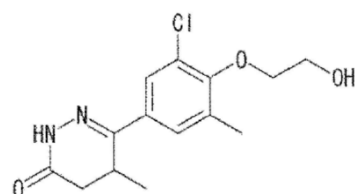


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,76 (2H, dt, J = 5,4, 5,0 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,9, 1,5 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo 4)

6-[3-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 259]

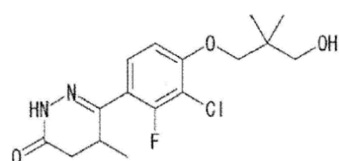


Punto de fusión: 157,4-157,6°C

(Ejemplo 5)

Producción de 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 260]



Se agitó una suspensión de 6-(3-cloro-2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 89, 302 mg), 3-bromo-2,2-dimetil-1-propanol (0,434 ml) y carbonato de cesio (767 mg) en NMP (3 ml) a 130°C con irradiación por microondas durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla

con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 0 : 100 a acetato de etilo : metanol = 90 : 10) y se concentraron las fracciones deseadas. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo y se recogieron los precipitados en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (37 mg).

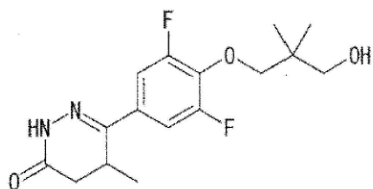
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,31 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,86 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,01 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 5.

(Ejemplo 6)

6-[3,5-Difluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 261]

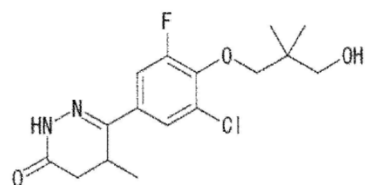


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,93 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,27 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,62 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,44-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo 7)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 262]

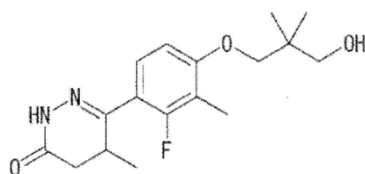


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,29-3,34 (2H, m), 3,36-3,46 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 1,7 Hz), 4,61 (1H, s.a.), 7,63 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 7,66-7,68 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 8)

6-[2-Fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 263]

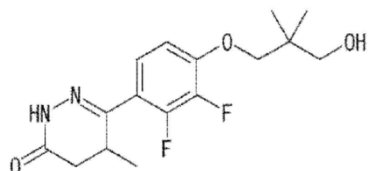


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,11 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,22 (1H, dd, J = 16,7, 3,7 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,07-3,16 (1H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,63 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,5 Hz), 10,91 (1H, s).

(Ejemplo 9)

6-[2,3-Difluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 264]

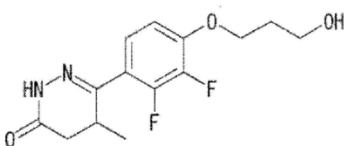


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,94 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,28 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 3,85 (2H, s), 4,67 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,03-7,14 (1H, m), 7,30-7,45 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 10)

6-[2,3-Difluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 265]

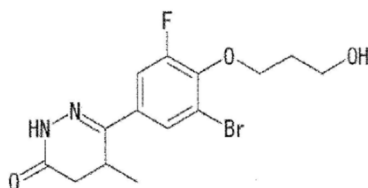


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,84-1,95 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 3,49-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,59 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,15 (1H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo 11)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 266]

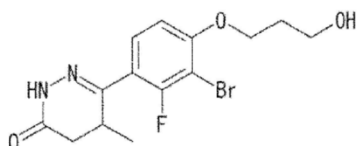


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,82-1,92 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 4,54 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 12,7, 2,1$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 12)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 267]

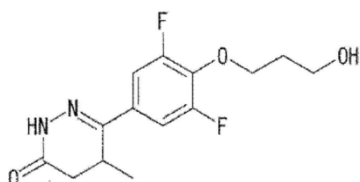


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 2,24 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,58 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,9, 1,0 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,02 (1H, s).

5 (Ejemplo 13)

6-[3,5-Difluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 268]

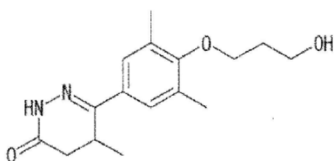


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77-1,89 (2H, m), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,33-3,47 (1H, m), 3,51-3,62 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,45-7,61 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 14)

6-[4-(3-Hidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 269]

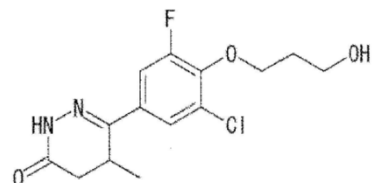


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,84-1,93 (2H, m), 2,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo 15)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 270]

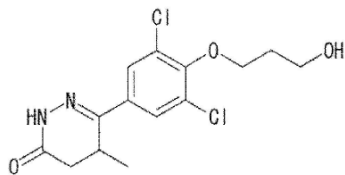


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,80-1,92 (2H, m), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 7,0 Hz), 3,35-3,47 (1H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 4,14-4,26 (2H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,60-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 16)

6-[3,5-Dicloro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 271]



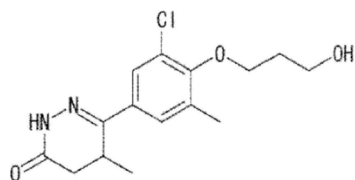
5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,87-1,98 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,36-3,49 (1H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 17)

10

6-[3-Cloro-4-(3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 272]



15

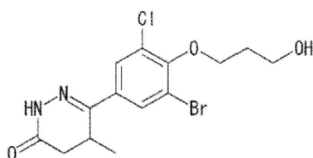
Punto de fusión: 129,7-132,6°C

(Ejemplo 18)

20

6-[3-Bromo-5-cloro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 273]



25

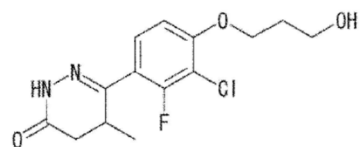
Punto de fusión: 153,0-156,6°C

(Ejemplo 19)

30

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 274]



35

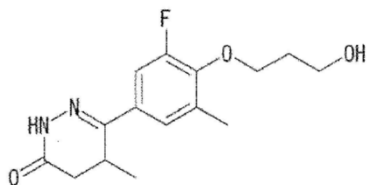
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,56-3,62 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,59 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

40

(Ejemplo 20)

6-[3-Fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 275]



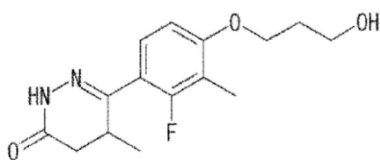
5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,22 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,31-3,41 (1H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, m), 4,52 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo 21)

10

6-[2-Fluoro-4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 276]



15

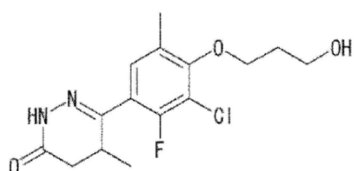
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,84-1,93 (2H, m), 2,08 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,56 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,92 (1H, s).

20

(Ejemplo 22)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxiopropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25 [Fórmula química 277]

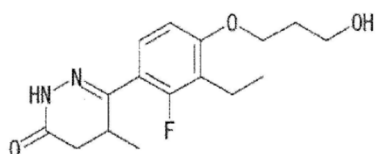


30 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,87-1,96 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,54 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 23)

35 6-[3-Etil-2-fluoro-4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 278]



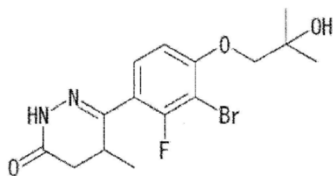
40

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,56-1,62 (1H, m), 2,09 (2H, quintuplete, $J = 6,1$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,63-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,16 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 8,49 (1H, s.a.).

(Ejemplo 24)

Producción de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 [Fórmula química 279]



10 Bajo una atmósfera de argón, a una disolución de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 114, 357 mg) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución en dietil éter 3 M, 1,0 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 23 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, se añadió cloruro de amonio acuoso a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 33 : 67 a 6 : 94). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg).

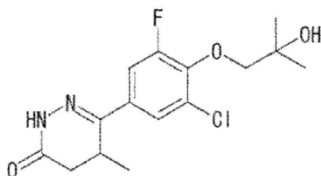
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,70 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 1,2 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,01 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 24.

25 (Ejemplo 25)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

30 [Fórmula química 280]

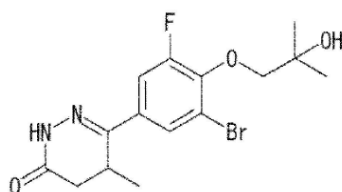


35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 1,2 Hz), 4,64 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 12,7, 2,2 Hz), 7,68 (1H, t, J = 2,2 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 26)

40 6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 281]

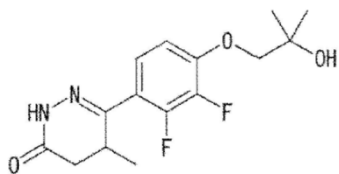


45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,26 (6H, s), 2,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 3,86 (2H, d, J = 1,3 Hz), 4,64 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 12,9, 2,1 Hz), 7,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 27)

Producción de 6-[2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 [Fórmula química 282]



10 Se agitó una suspensión de 6-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (480 mg), 2,2-dimetiloxirano (0,231 ml) y carbonato de potasio (415 mg) en DMF (3 ml) a 160°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 60 : 40 a 33 : 67). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (326 mg).

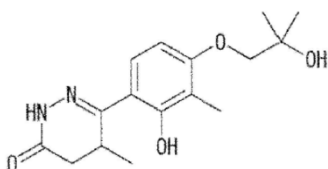
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,13 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

20 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 27.

(Ejemplo 28)

25 6-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 283]



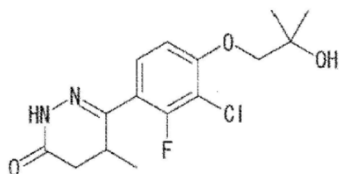
30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

35 (Ejemplo 29)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 284]

40

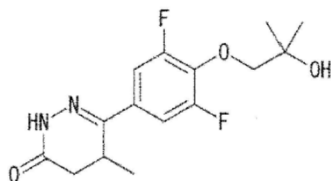


45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 30)

6-[3,5-Difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 285]

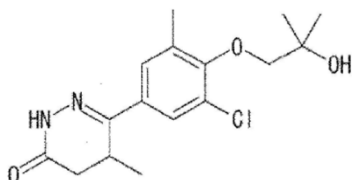


- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,20 (6H, s), 2,20-2,27 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,61 (1H, s), 7,46-7,55 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo 31)

- 10 6-[3-Cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 286]

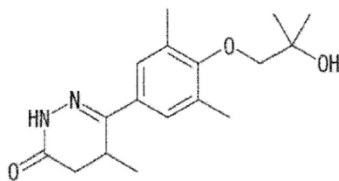


- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,19-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 7,58-7,67 (2H, m), 10,98 (1H, s).

(Ejemplo 32)

- 20 6-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 287]

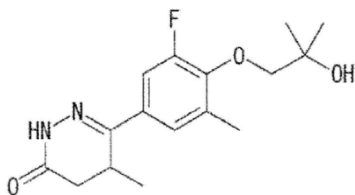


- 25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,27 (6H, s), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 4,60 (1H, s), 7,45 (2H, s), 10,87 (1H, s).

30 (Ejemplo 33)

- 6-[3-Fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 288]

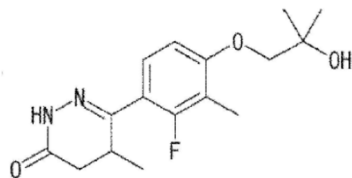


- 35 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,31-3,42 (1H, m), 3,77 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,61 (1H, s), 7,41-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

40 (Ejemplo 34)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 289]

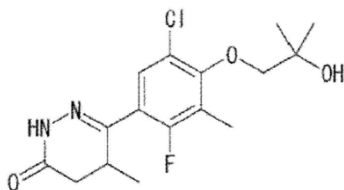


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,23 (6H, s), 2,13 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,7, 3,7 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,92 (1H, s).

(Ejemplo 35)

6-[5-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 290]

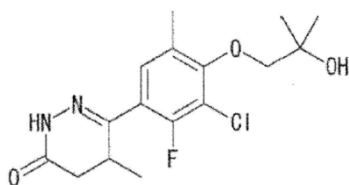


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 36)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 291]

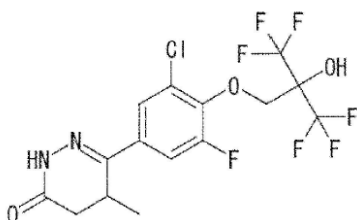


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,28 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,8 Hz), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,67 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 37)

6-{3-Cloro-5-fluoro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 292]

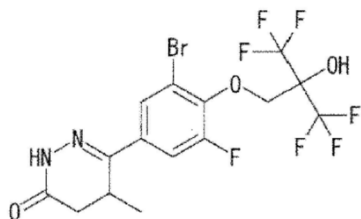


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,66-7,74 (2H, m), 8,46 (1H, s.a.), 11,11 (1H, s).

(Ejemplo 38)

6-{3-Bromo-5-fluoro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 293]

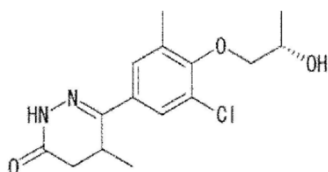


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19-2,30 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,35-3,48 (1H, m), 4,47 (2H, s), 7,72 (1H, dd, J = 12,7, 2,2 Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 8,44 (1H, s), 11,10 (1H, s).

(Ejemplo 39)

6-{3-Cloro-4-[(2S)-2-hidroxipropoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 294]

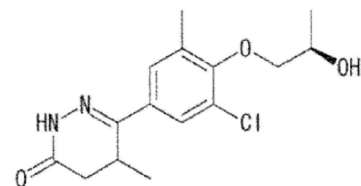


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 1,2 Hz), 2,61 (1H, d, J = 3,4 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,62 (1H, s).

(Ejemplo 40)

6-{3-Cloro-4-[(2R)-2-hidroxipropoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 295]

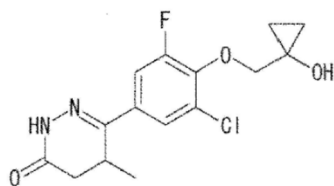


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,20-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,67-3,83 (2H, m), 3,92-4,03 (1H, m), 4,86 (1H, s.a.), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,98 (1H, s).

(Ejemplo 41)

Producción de 6-{3-cloro-5-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 296]



A una mezcla de 4-{3-cloro-5-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (ejemplo de referencia 55, 352 mg) en etanol (10 ml) se le añadieron hidrazina monohidratada (0,149 ml) y ácido acético (0,175 ml) y después se sometió la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 25 : 75 a 0 : 100) y se concentraron las fracciones deseadas. Se recristalizó el residuo en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg).

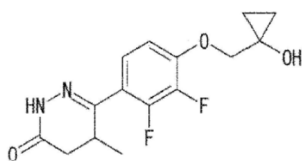
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 12,5, 2,2 Hz), 7,66-7,69 (1H, m), 11,06 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 41.

(Ejemplo 42)

6-{2,3-Difluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 297]

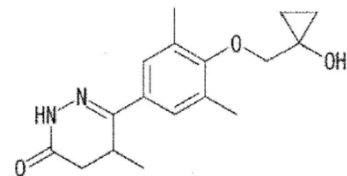


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61-0,75 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,05-7,13 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 43)

6-{4-[(1-Hidrox ciclopropil)metoxi]-3,5-dimetilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 298]

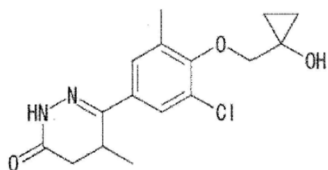


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,58-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,27 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo 44)

6-{3-Cloro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 299]



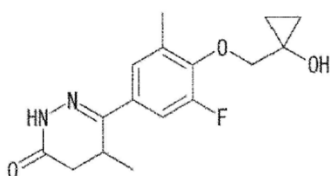
- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,32-3,43 (1H, m), 3,90 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 10,97 (1H, s).

(Ejemplo 45)

10

6-{3-Fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 300]



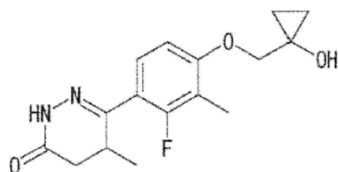
- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,55-0,70 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 4,00 (2H, s), 5,53 (1H, s), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

20 (Ejemplo 46)

6-{2-Fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 301]

25

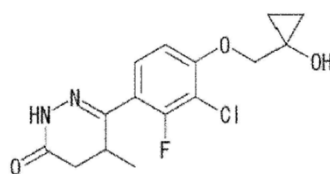


- 30 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,75 (4H, m), 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 4,03 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ejemplo 47)

35 6-{3-Cloro-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 302]

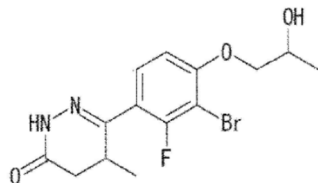


- 40 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo 48)

Producción de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 303]



A una mezcla de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 114, 321 mg) en metanol (4,5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (68 mg) a 0°C y después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y salmuera y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (270 mg).

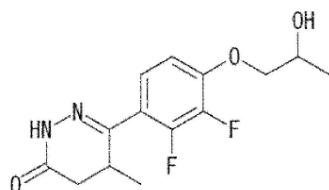
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,88-4,08 (3H, m), 4,92 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,9, 1,1 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,01 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 48.

(Ejemplo 49)

6-[2,3-Difluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 304]

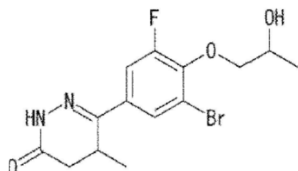


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,2 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,96 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo 50)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 305]

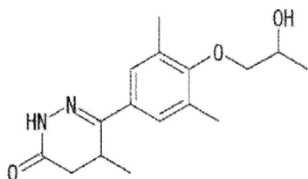


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,83-4,07 (3H, m), 4,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 7,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 51)

6-[4-(2-Hidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 306]

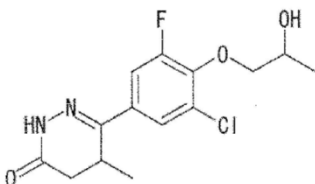


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54-3,66 (2H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo 52)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 307]

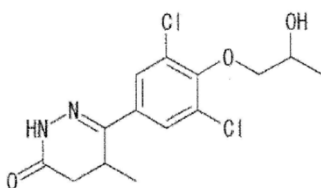


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,81-4,06 (3H, m), 4,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 53)

6-[3,5-Dicloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 308]

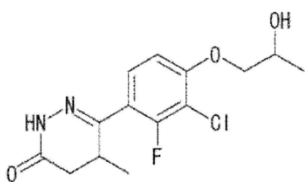


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,89 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo 54)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 309]



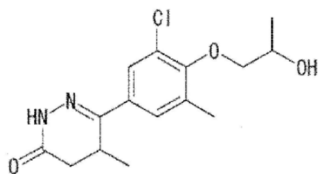
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,70 (1H, dd,

J = 16,9, 6,8 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,93 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 55)

6-[3-Cloro-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piriazin-3-ona

[Fórmula química 310]

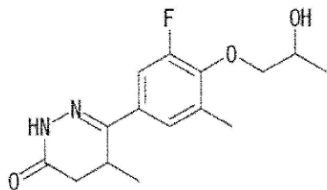


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 16,8, 1,0 Hz), 2,61 (1H, d, J = 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,19-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 2,2, 0,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,67 (1H, s.a.).

(Ejemplo 56)

6-[3-Fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 311]

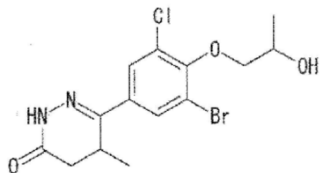


^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,22 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,30-3,42 (1H, m), 3,80-3,97 (3H, m), 4,83 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo 57)

6-[3-Bromo-5-cloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 312]

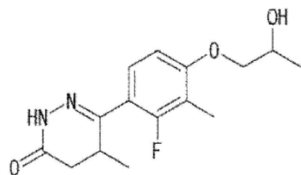


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 2,66-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,72 (1H, s.a.).

(Ejemplo 58)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 313]



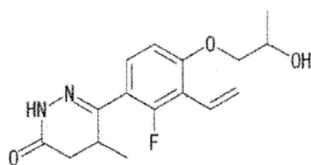
5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,11 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,80-4,03 (3H, m), 4,89 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ejemplo 59)

10

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 314]



15

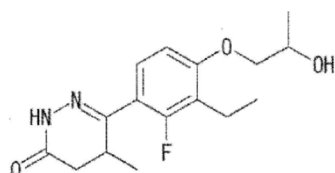
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,9, 3,9$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,86-4,06 (3H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,51-5,59 (1H, m), 6,02-6,10 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,96 (1H, s.a.).

20

(Ejemplo 60)

6-[3-Etil-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25 [Fórmula química 315]

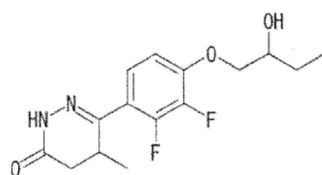


30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,13-2,18 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,66-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 3,98 (1H, dd, $J = 9,0, 3,4$ Hz), 4,18-4,30 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,49 (1H, s.a.).

(Ejemplo 61)

35 6-[2,3-Difluoro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 316]



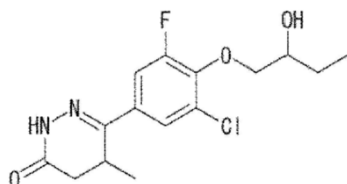
40

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,34-1,48 (1H, m), 1,50-1,63 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 3,94-4,07 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,06-7,14 (1H, m), 7,31-7,43 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 62)

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 317]

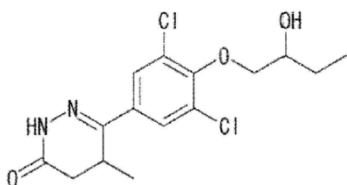


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,34-1,50 (1H, m), 1,56-1,71 (1H, m), 2,24 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,92-4,09 (2H, m), 4,82 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,57-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 63)

6-[3,5-Dicloro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 318]

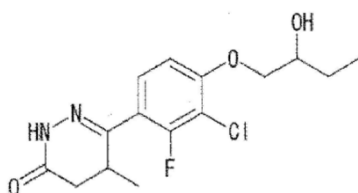


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,35-1,52 (1H, m), 1,60-1,76 (1H, m), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 64)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 319]

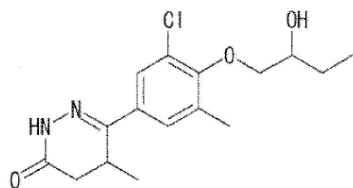


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,39-1,50 (1H, m), 1,56-1,67 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,90 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,9, 1,5 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 65)

6-[3-Cloro-4-(2-hidroxibutoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 320]



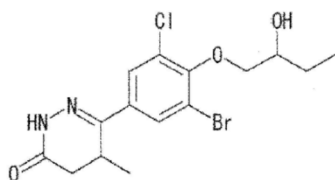
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,61 (2H, quintuplete, $J = 7,6$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,8, 1,0$ Hz), 2,56 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,83-3,88 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,65 (1H, s.a.).

(Ejemplo 66)

10

6-[3-Bromo-5-cloro-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 321]



15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,62 (2H, quintuplete, $J = 6,8$ Hz), 2,49 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,63-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,93-4,06 (2H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,66 (1H, s.a.).

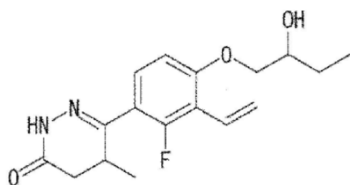
20

(Ejemplo 67)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxibutoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25

[Fórmula química 322]



30

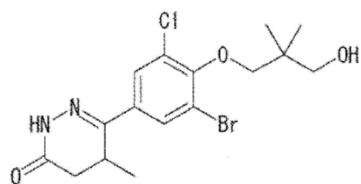
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,59-1,70 (2H, m), 2,15 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,90-4,10 (3H, m), 5,53-5,61 (1H, m), 5,97-6,06 (1H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,55 (1H, s.a.).

(Ejemplo 68)

35

Producción de 6-[3-bromo-6-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 323]



40

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 3-[2-bromo-6-cloro-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-

il)fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo (ejemplo de referencia 129, 342 mg) en THF (10 ml) se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (disolución en n-hexano 1 M, 3,17 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 25 : 75). Se recrystalizó el sólido obtenido en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (111 mg).

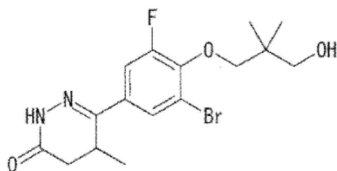
Punto de fusión: 198,0-199,7°C

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 68.

(Ejemplo 69)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 324]

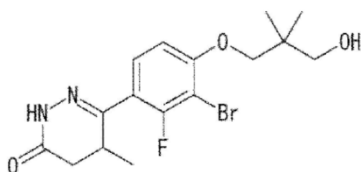


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,98 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,30-3,34 (2H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 13,1, 2,2 Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo 70)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 325]

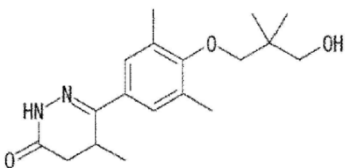


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,97 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,33 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,85 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,9, 1,2 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo 71)

6-[4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 326]

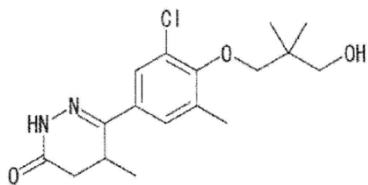


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,99 (6H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,25 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,30-3,38 (3H, m), 3,47 (2H, s), 4,58 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ejemplo 72)

6-[3-Cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 327]

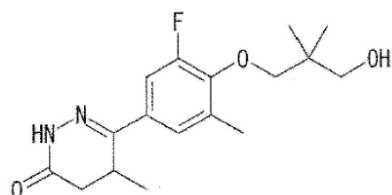


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,09 (6H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,14 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,35 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,8$, 1,0 Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,65 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,74 (2H, s), 7,48 (1H, dd, $J = 2,2$, 0,7 Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,63 (1H, s.a.).

(Ejemplo 73)

6-[3-Fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 328]

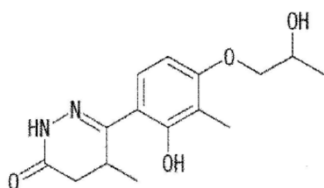


^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7$, 7,0 Hz), 3,27-3,42 (3H, m), 3,79 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,60 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,39-7,48 (2H, m), 10,94 (1H, s).

(Ejemplo 74)

Producción de 6-[2-hidroxi-4-(2-hidroxipropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 329]



A una mezcla de 6-[2-(metoximetiloxi)-3-metil-4-(2-oxopropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 107, 120 mg) en metanol (2 ml) se le añadió borohidruro de sodio (27 mg) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en etanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,359 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se recogió el precipitado en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (83 mg).

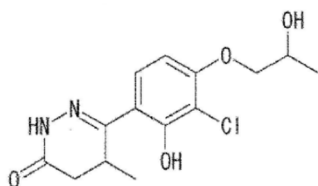
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,03 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,9$, 6,6 Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,86 (1H, s.a.), 6,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 74.

(Ejemplo 75)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 330]

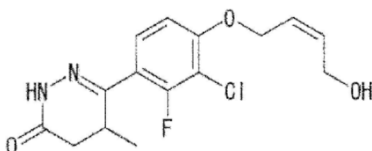


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,19 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,26-2,34 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 3,94-4,05 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ejemplo 76)

Producción de 6-[3-cloro-2-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 331]



A una mezcla de 6-[4-[(Z)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-2-butenyloxy]-3-cloro-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 144, 296 mg) en THF (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 0,805 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 10 : 90 a 0 : 100). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (135 mg).

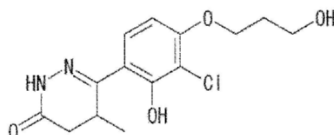
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,21 (1H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,78-4,89 (3H, m), 5,59-5,70 (1H, m), 5,73-5,83 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 9,0, 1,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 76.

(Ejemplo 77)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 332]

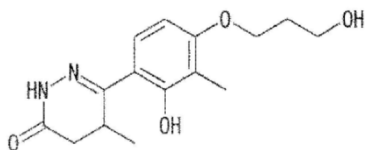


Punto de fusión: 225,0-225,3°C

(Ejemplo 78)

6-[2-Hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 333]



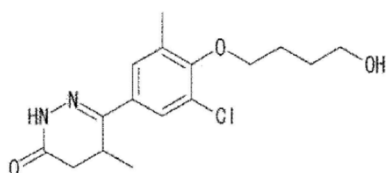
5 Punto de fusión: 199,1-200,1°C

(Ejemplo 79)

6-[3-Cloro-4-(4-hidroxibutoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

10

[Fórmula química 334]



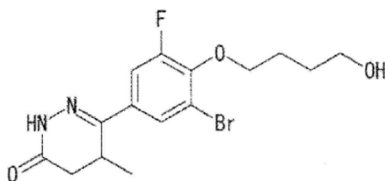
15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,57 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,78-1,98 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 6,1$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 8,63 (1H s).

(Ejemplo 80)

20

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 335]



25

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,48 (1H, dd, $J = 17,0, 0,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,0, 6,8$ Hz), 3,19-3,32 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,21 (2H, td, $J = 6,1, 1,2$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 12,3, 2,1$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 8,53 (1H, s.a.).

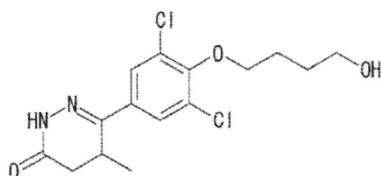
30

(Ejemplo 81)

6-[3,5-Dicloro-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

35

[Fórmula química 336]

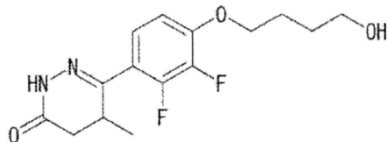


40 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,79-1,90 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,49 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,17-3,33 (1H, m), 3,77 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,69 (2H, s), 8,58 (1H, s.a.).

(Ejemplo 82)

6-[2,3-Difluoro-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 337]

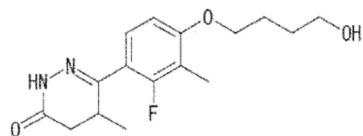


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 3,1$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J = 5,4$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,74-6,84 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 8,51 (1H, s.a.).

(Ejemplo 83)

6-[2-Fluoro-4-(4-hidroxibutoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 338]

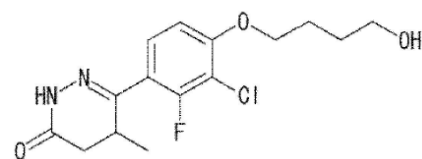


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,41 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J = 5,4$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,46 (1H, s.a.).

(Ejemplo 84)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 339]

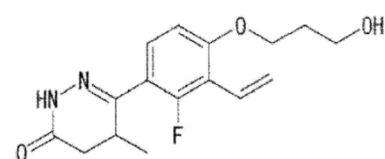


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,48 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,76-1,85 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,17-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 8,53 (1H, s.a.).

(Ejemplo 85)

6-[2-Fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 340]



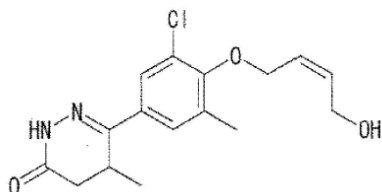
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,70 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,10 (2H, quintuplete, $J = 6,1$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,52-

5,59 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, s.a.).

(Ejemplo 86)

6-{3-Cloro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 341]

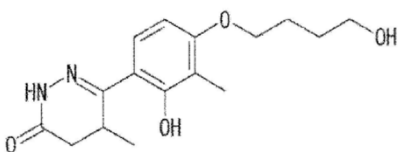


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 4,77 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,69-5,78 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,99 (1H, s).

(Ejemplo 87)

6-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxibutoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 342]

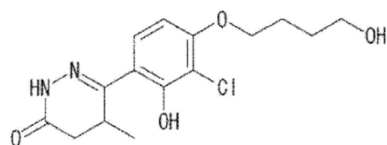


Punto de fusión: 178,7-179,9°C

(Ejemplo 88)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 343]

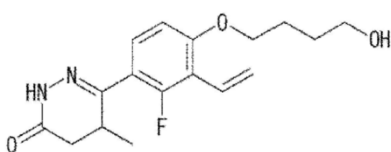


Punto de fusión: 204,5-204,9°C

(Ejemplo 89)

6-[2-Fluoro-4-(4-hidroxibutoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 344]

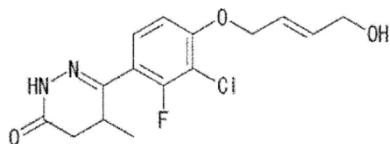


Punto de fusión: 106,4-107,4°C

(Ejemplo 90)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-[(E)-4-hidroxi-2-buteniloxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 [Fórmula química 345]

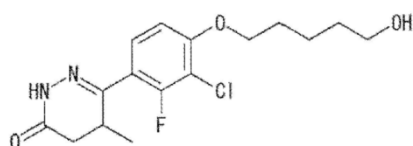


10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,11-3,19 (1H, m), 3,98-4,02 (2H, m), 4,73 (2H, dd, $J = 5,6, 1,2$ Hz), 4,83 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,81-5,89 (1H, m), 5,96-6,04 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 1,2$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 9,0, 8,8$ Hz), 11,02 (1H, s.a.).

(Ejemplo 91)

15 6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(5-hidroxipentoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 346]



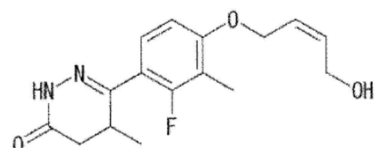
20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, dd, $J = 7,3, 0,5$ Hz), 1,38 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 1,54-1,72 (4H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 3,2$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,66-3,74 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 8,66 (1H, s.a.).

25 (Ejemplo 92)

6-[2-Fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 347]

30

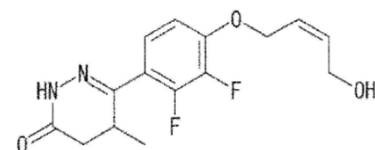


35 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,09 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 4,10 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,71 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,82 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ejemplo 93)

40 6-{2,3-Difluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 348]

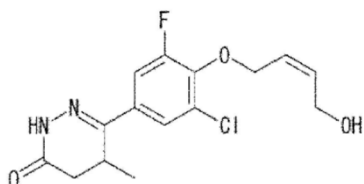


45 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 4,08-4,13 (2H, m), 4,80 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 5,59-5,70 (1H, m), 5,72-5,82 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo 94)

6-{3-Cloro-5-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 349]

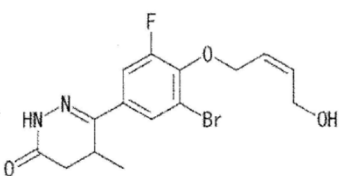


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 4,71-4,83 (3H, m), 5,61-5,81 (2H, m), 7,64 (1H, dd, $J = 12,3, 2,1$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 95)

6-{3-Bromo-5-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 350]

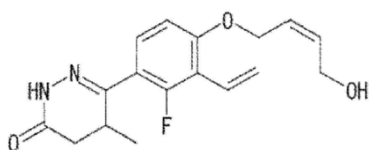


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,68-4,84 (3H, m), 5,60-5,81 (2H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 12,5, 2,2$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 96)

6-{2-Fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]-3-vinilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 351]

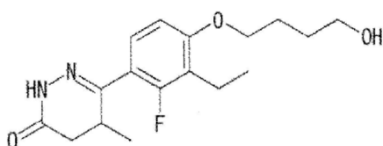


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,68 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,20-3,34 (1H, m), 4,30 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,72 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,51-5,59 (1H, m), 5,79-5,95 (2H, m), 5,99-6,09 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 18,1, 12,2$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,62 (1H, s.a.).

(Ejemplo 97)

6-[3-Etil-2-fluoro-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 352]



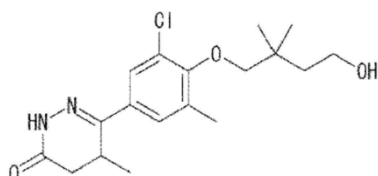
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,38 (1H, t, J = 5,4 Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 3,4 Hz), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, s.a.).

5 (Ejemplo 98)

Producción de 6-[3-cloro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 353]

10



15

20

25

A una mezcla de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 86, 255 mg), 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilbutan-1-ol (258 mg) y trifenilfosfina (291 mg) en THF (10 ml) se le añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (260 mg) a 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 50 : 50) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (165 mg). Se disolvió el sólido obtenido en THF (5 ml). A la disolución se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 0,424 ml) a 0°C y después se agitó la disolución a 50°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 0 : 100) y se concentraron las fracciones deseadas. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter /acetato de etilo y se recogió el precipitado en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (59 mg).

30

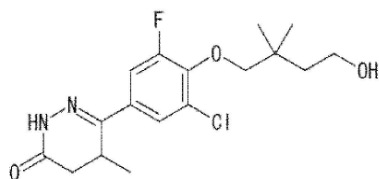
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 98.

(Ejemplo 99)

35

6-[3-Cloro-5-fluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 354]



40

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,83 (2H, d, J = 1,5 Hz), 4,32 (1H, s.a.), 7,64 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 7,68 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,06 (1H, s).

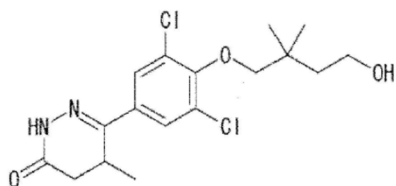
45

(Ejemplo 100)

6-[3,5-Dicloro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 355]

50

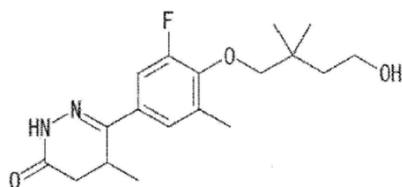


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,07 (6H, s), 1,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 3,55 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,71 (2H, s), 4,19-4,45 (1H, m), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 101)

6-[3-Fluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 356]

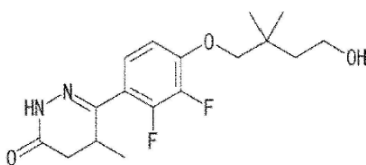


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,02 (6H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,22 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,6, 6,8 Hz), 3,27-3,42 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,72 (2H, d, J = 1,5 Hz), 4,32 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo 102)

6-[2,3-Difluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 357]

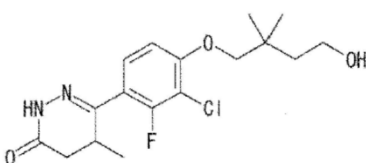


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (6H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,55 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,82 (2H, s), 4,34 (1H, s.a.), 7,02-7,12 (1H, m), 7,38 (1H, td, J = 8,7, 2,2 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 103)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 358]

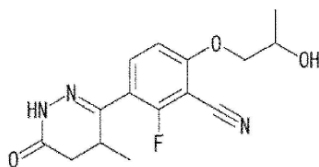


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,57 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,07-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,83 (2H, s), 4,34 (1H, s.a.), 7,05 (1H, dd, J = 9,0, 1,2 Hz), 7,53 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo 104)

Producción de 2-fluoro-6-(2-hidroxipropoxi)-3-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)benzonitrilo

5 [Fórmula química 359]



10 Se agitó una mezcla de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 48, 180 mg), cianuro de cinc (105 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (29 mg) en DMF (2,5 ml) a 150°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua y después se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 40 : 60 a 0 : 100) y se concentraron las fracciones deseadas.

15 Se cristalizó el residuo en diisopropil éter. Se recogió el precipitado en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (93 mg).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,11-3,22 (1H, m), 3,95-4,14 (3H, m), 4,99 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,09 (1H, s).

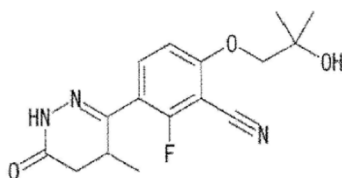
Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 104.

(Ejemplo 105)

25

2-Fluoro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)benzonitrilo

[Fórmula química 360]



30

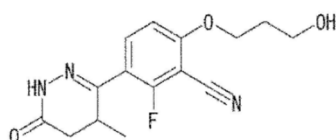
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,23 (6H, s), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,77 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,09 (1H, s).

35 (Ejemplo 106)

Producción de 2-fluoro-6-(3-hidroxipropoxi)-3-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)benzonitrilo

[Fórmula química 361]

40



45

Se agitó una mezcla de 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 12, 150 mg), cianuro de cinc (108 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24 mg) en DMF (1,5 ml) a 100°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (97 mg) a la misma. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a 100°C durante un día. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se separó la fase orgánica del filtrado, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró para proporcionar un sólido (191 mg).

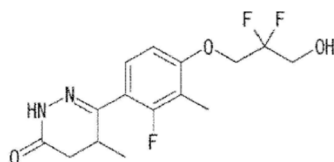
Se disolvió el sólido en DMF (2,0 ml), se añadieron imidazol (34 mg) y terc-butildimetilclorosilano (69 mg) a la mezcla y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron adicionalmente imidazol (34 mg) y terc-butildimetilclorosilano (69 mg) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 85 : 15 a 15 : 85) para proporcionar un sólido blanco (45 mg). A una disolución del sólido blanco obtenido (45 mg) en THF (1,0 ml) enfriada con hielo se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en THF 1,0 M, 0,16 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 10 : 90 a 0 : 100 a acetato de etilo : metanol = 90 : 10). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,86-1,96 (2H, m), 2,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,5 Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 4,25-4,33 (2H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,92 (1H, t, J = 8,9 Hz), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo 107)

Producción de 6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 362]



A una mezcla de benzoato de 2,2-difluoro-3-[3-fluoro-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo (ejemplo de referencia 166, 253 mg) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (0,349 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se recristalizó el sólido bruto obtenido en heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (117 mg).

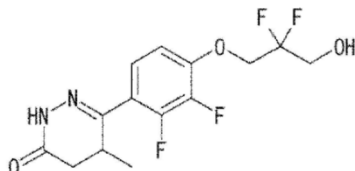
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,11 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,06-3,20 (1H, m), 3,71-3,87 (2H, m), 4,39 (2H, t, J = 12,6 Hz), 5,65-5,73 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,95 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 107.

(Ejemplo 108)

6-[4-(2,2-Difluoro-3-hidroxipropoxi)-2,3-difluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 363]

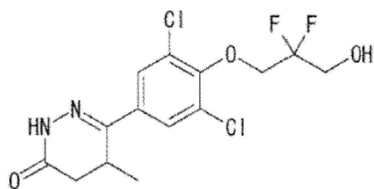


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,76 (2H, td, J = 13,7, 6,3 Hz), 4,51 (2H, t, J = 12,8 Hz), 5,71 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,15-7,24 (1H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 109)

6-[3,5-Dicloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 364]

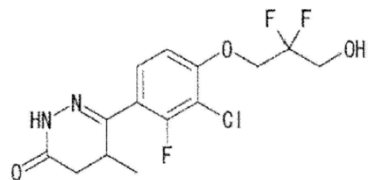


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 3,82 (2H, td, J = 13,9, 6,1 Hz), 4,38 (2H, t, J = 13,2 Hz), 5,65 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,85 (2H, s), 11,11 (1H, s).

(Ejemplo 110)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 365]

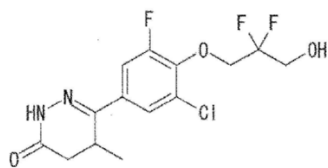


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,8 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 3,80 (2H, td, J = 13,7, 6,2 Hz), 4,51 (2H, t, J = 12,6 Hz), 5,70 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,0, 1,5 Hz), 7,53-7,61 (1H, m), 11,04 (1H, s).

(Ejemplo 111)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-5-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 366]

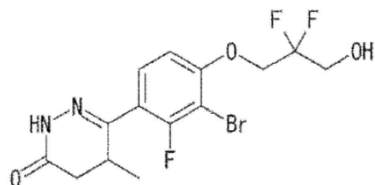


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 7,1 Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 3,80 (2H, td, J = 13,8, 6,1 Hz), 4,47 (2H, t, J = 13,1 Hz), 5,65 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,63-7,74 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo 112)

6-[3-Bromo-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 367]

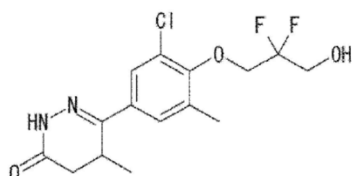


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,08-3,21 (1H, m), 3,82 (2H, td, J = 13,8, 6,2 Hz), 4,50 (2H, t, J = 12,3 Hz), 5,70 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,04 (1H, s).

5 (Ejemplo 113)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 368]

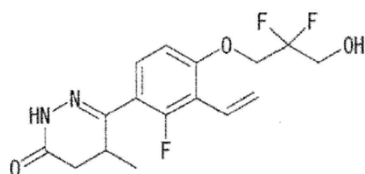


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,33-3,45 (1H, m), 3,81 (2H, td, J = 13,9, 6,0 Hz), 4,27 (2H, t, J = 13,4 Hz), 5,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,00 (1H, s).

(Ejemplo 114)

6-[4-(2,2-Difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 369]

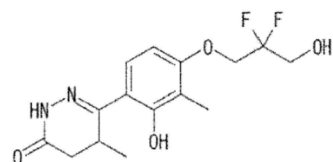


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,13 (1H, t, J = 7,1 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,00 (2H, td, J = 12,5, 7,1 Hz), 4,34 (2H, t, J = 11,5 Hz), 5,56-5,63 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,70-6,83 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s.a.).

(Ejemplo 115)

Producción de 6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-hidroximetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 370]



Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 2,2-difluoro-3-[3-(metoximetiloxi)-2-metil-4-(4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il)fenoxi]propilo (ejemplo de referencia 141, 80 mg) y benzoato de sodio (51 mg) en DMF (2 ml) a 180°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 50 : 50) para proporcionar un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en etanol (2 ml), se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (0,046 ml) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en etanol (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,058 ml) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

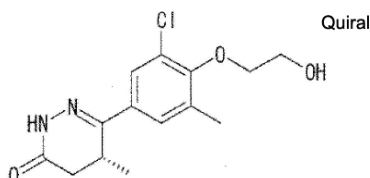
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,04 (3H, s), 2,27 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,47-3,61 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,35 (2H, t, J = 12,7 Hz), 5,66 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,06 (1H, s), 12,54 (1H, s).

5 (Ejemplo 116)

Producción de (5R)-(-)-6-[3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 371]

10



A una mezcla de 4-bromobenzoato de 2-{2-cloro-6-metil-4-[(2R)-2-metil-3-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]carbamoil]propanoil}fenoxi}etilo (ejemplo de referencia 175, 300 mg) en 2-propanol (5,0 ml) se le añadieron ácido acético (0,272 ml) e hidrazina monohidratada (0,115 ml) y después se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 80 : 20 a 50 : 50). Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con acetato de etilo/heptano y después se recogió en un filtro para proporcionar un sólido incoloro (168 mg). Se disolvió el sólido en etanol (5,0 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (0,140 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió agua a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 25 : 75 a 0 : 100). Se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg, >99% de ee). Se determinó la pureza óptica mediante análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} -322,4^\circ$ (c = 0,21, MeOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,37 (3H, s), 2,44-2,52 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, s.a.).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

35

Columna: columna Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

40 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 7,22 min (>99% de ee).

45

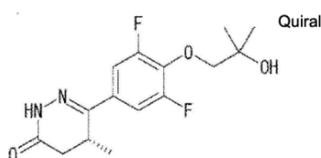
Cada configuración absoluta de los ejemplos 117 - 127 mostrados a continuación se extrapoló mediante comparación con el ejemplo 116.

(Ejemplo 117)

50

(5R)-(-)-6-[3,5-Difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 372]



Se resolvió ópticamente 6-[3,5-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 30, 267 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación y después se recrystalizó en heptano/etanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 99% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 12 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 50/50

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 4,6 min

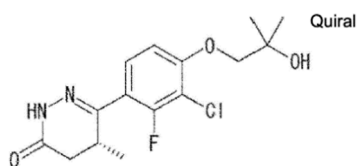
$[\alpha]_D^{24} -306,4^\circ$ (c = 0,25, MeOH)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,20 (6H, s), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,34-3,44 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,62 (1H, s), 7,43-7,60 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo 118)

Producción de (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 373]



Se resolvió ópticamente 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 29, 200 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación y después se recrystalizó en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg, 95% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 70/30

Velocidad de flujo: 12 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 30/70

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

5 Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,2 min

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} -123,0^\circ$ (c = 0,28, MeOH)

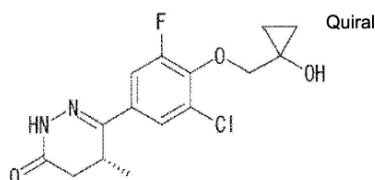
10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 118.

15 (Ejemplo 119)

Producción de (5R)-(-)-6-[3-cloro-5-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

20 [Fórmula química 374]



Pureza óptica: >99% de ee

25 <Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cm ϕ x 25 cm)

30 Eluyente: hexano/etanol = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

35 Tiempo de retención: 6,0 min

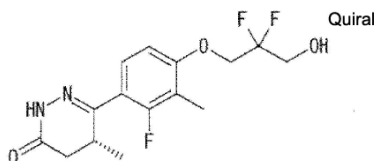
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} -274,6^\circ$ (c = 0,31, MeOH)

40 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,34-3,47 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 120)

45 Producción de (5R)-(-)-6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 375]



50 Se resolvió ópticamente 6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 107, 130 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación y después se recristalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 99% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 75/25

Velocidad de flujo: 12 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 50/50

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,7 min

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{27} -101,5^\circ$ (c = 0,29, MeOH)

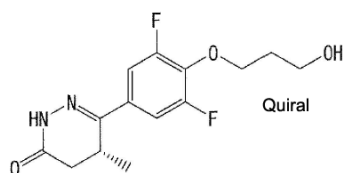
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,11 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,05-3,18 (1H, m), 3,79 (2H, td, J = 13,7, 6,0 Hz), 4,39 (2H, t, J = 12,6 Hz), 5,68 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,95 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 120.

(Ejemplo 121)

(5R)-(-)-6-[3,5-Difluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 376]



Pureza óptica: 95% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 6,9 min

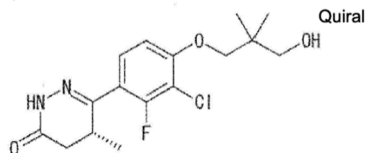
$[\alpha]_D^{24} -293,5^\circ$ (c = 0,30, MeOH)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,36-3,46 (1H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,44-7,59 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ejemplo 122)

(5R)-(-)-6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 377]



Pureza óptica: 96% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 7,2 min

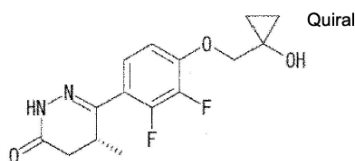
$[\alpha]_D^{24} -114,2^\circ$ (c = 0,28, MeOH)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,6 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,66 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo 123)

(5R)-(-)-6-[2,3-Difluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 378]



Pureza óptica: 99% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 8,0 min

$[\alpha]_D^{24} -138,7^\circ$ (c = 0,44, MeOH)

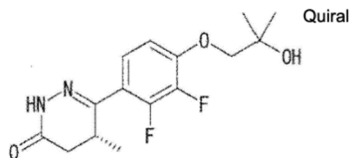
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,11-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,66 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ejemplo 124)

Producción de (5R)-(-)-6-[2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 379]

5



Se resolvió ópticamente 6-[2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo 27, 117 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación y después se recrystalizó en etanol/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 99% de ee).

10

<Condición de preparación>

15 Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 80/20

Velocidad de flujo: 12 ml/min

20

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

25 Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

30

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,9 min

35 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} -137,6^\circ$ (c = 0,38, MeOH)

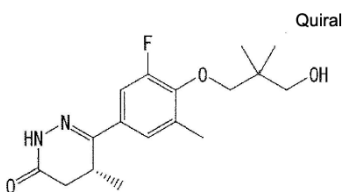
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

40 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 124.

(Ejemplo 125)

45 (5R)-(-)-6-[3-Fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 380]



50

Pureza óptica: >99% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 50/50

5 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,6 min

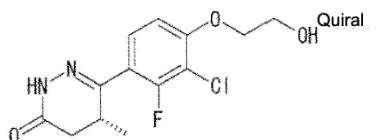
10 $[\alpha]_D^{24} -249,7^\circ$ (c = 0,23, MeOH)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,27-3,42 (1H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 1,7 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,38-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ejemplo 126)

20 (5R)-(-)-6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 381]



25 Pureza óptica: 98% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

30 Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

35 Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 8,4 min

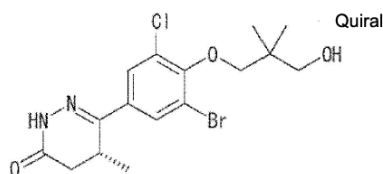
40 $[\alpha]_D^{24} -137,2^\circ$ (c = 0,22, MeOH)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,53 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,01 (1H, s).

45 (Ejemplo 127)

(5R)-(-)-6-[3-Bromo-5-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 382]



Pureza óptica: 97% de ee

55 <Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cm ϕ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 60/40

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,5 min

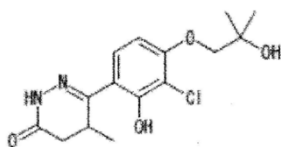
$[\alpha]_D^{24}$ -231,9° (c = 0,18, MeOH)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,34 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,77 (2H, s), 4,58 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 128)

Producción de 6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 383]



A una mezcla de 6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 212, 130 mg) en etanol (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,351 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se lavó el residuo mediante trituración con dietil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

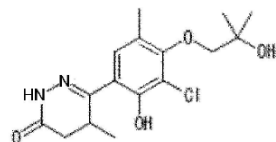
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, s.a.), 6,73 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 128.

(Ejemplo 129)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 384]

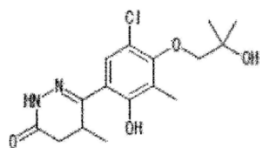


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,12 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (6H, s), 2,24-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,80 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,63 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

(Ejemplo 130)

6-[5-Cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 385]



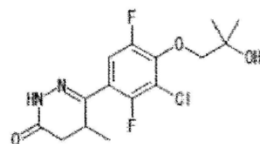
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,28 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,27 (1H, dd, J = 16,8, 0,9 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,50-3,66 (3H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, s), 11,18 (1H, s), 12,60 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 1.

(Ejemplo 131)

6-[3-Cloro-2,5-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 386]

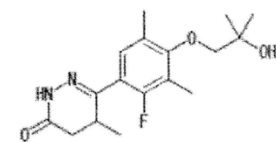


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,24 (6H, s), 2,26 (1H, dd, J = 16,8, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,91-3,97 (2H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 12,3, 7,1 Hz), 11,13 (1H, s).

(Ejemplo 132)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 387]

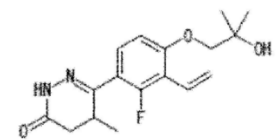


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,27 (6H, s), 2,17 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,51 (2H, s), 4,65 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo 133)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 388]

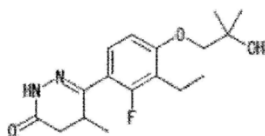


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,23 (6H, s), 2,23 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,71 (1H, s), 5,53-5,60 (1H, m), 6,03-6,11 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 18,1, 12,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo 134)

6-[3-Etil-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 389]

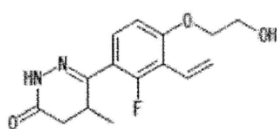


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, s), 2,22 (1H, dd, J = 16,9, 3,9 Hz), 2,61-2,71 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,92 (1H, s).

(Ejemplo 135)

6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 390]



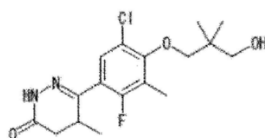
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,9, 3,9 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,54 (1H, dt, J = 12,2, 2,0 Hz), 6,06 (1H, dt, J = 18,1, 2,0 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 18,1, 12,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,8 Hz), 10,95 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 5.

(Ejemplo 136)

6-[5-Cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 391]

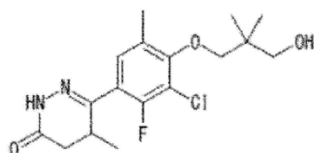


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,66 (2H, s), 4,64 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 137)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 392]

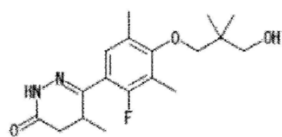


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,68 (2H, s), 4,62 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 138)

6-[2-Fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 393]

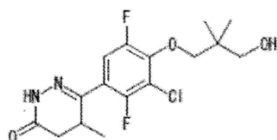


5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,99 (6H, s), 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,18-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 3,35 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,50 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo 139)

6-[3-Cloro-2,5-difluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 394]



15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 3,98-4,00 (2H, m), 4,63 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 12,5, 7,1$ Hz), 11,13 (1H, s).

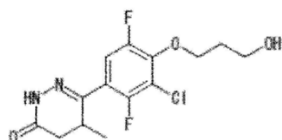
20

(Ejemplo 140)

6-[3-Cloro-2,5-difluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25

[Fórmula química 395]



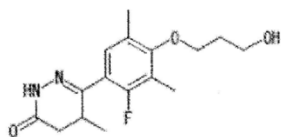
30 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,82-1,92 (2H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,24-4,32 (2H, m), 4,55 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 12,1, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

35

(Ejemplo 141)

6-[2-Fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 396]



40

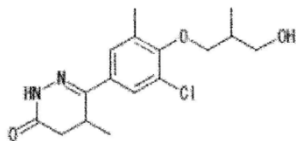
45 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,84-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,85 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,53 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,96 (1H, s).

45

(Ejemplo 142)

Producción de 6-[3-cloro-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 397]



- 5 Se agitó una suspensión de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 86, 251 mg), 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo (364 mg) y carbonato de cesio (647 mg) en NMP (3,0 ml) a 150°C con irradiación por microondas durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 50 : 50 a 0 : 100 a acetato de etilo : metanol = 90 : 10) y se concentraron las fracciones deseadas. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter/2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (224 mg).

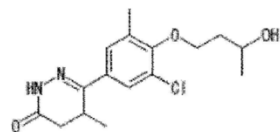
- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,01-2,07 (1H, m), 2,22 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,35-3,54 (3H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,99 (1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 142.

- 20 (Ejemplo 143)

6-[3-Cloro-4-(3-hidroxibutoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 398]



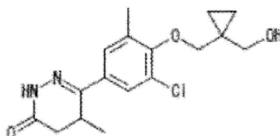
- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,33-3,42 (1H, m), 3,82-4,03 (3H, m), 4,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,99 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 98.

- 35 (Ejemplo 144)

6-{3-Cloro-4-[1-(hidroximetil)ciclopropilmetoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 399]

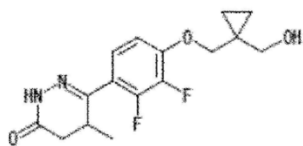


- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,52-0,55 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,32 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,80 (2H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,97 (1H, s).

(Ejemplo 145)

6-{2,3-Difluoro-4-[1-(hidroximetil)ciclopropilmetoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

- 50 [Fórmula química 400]

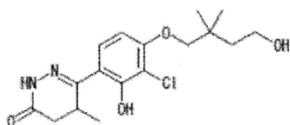


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,52-0,54 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 16,9, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,12-3,20 (1H, m), 3,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,03 (2H, s), 4,67 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,8, 2,2 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 146)

Producción de 6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 401]



Se agitó una mezcla de 6-[3-cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 99, 250 mg), 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilbutan-1-ol (214 mg), trifenilfosfina (285 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (255 mg) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 67 : 33 a 33 : 67) para proporcionar una mezcla que contenía el producto intermedio deseado. A una mezcla del producto intermedio anterior en etanol (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado y se lavó el sólido obtenido mediante trituración con acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (28 mg).

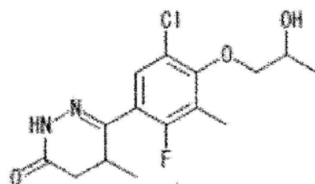
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,02 (6H, s), 1,10 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,47-3,60 (3H, m), 3,79 (2H, s), 4,32 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,12 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 48.

(Ejemplo 147)

6-[5-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 402]

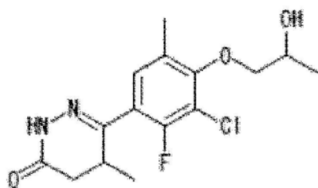


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,74-3,84 (2H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,90-4,95 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 148)

6-[3-Cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 403]

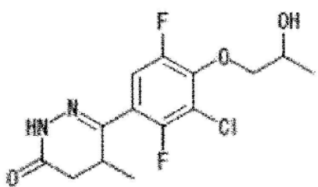


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 3,93-4,05 (1H, m), 4,90 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,07 (1H, s).

(Ejemplo 149)

6-[3-Cloro-2,5-difluoro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 404]



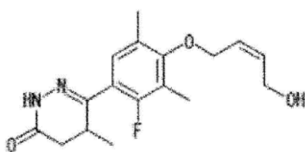
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,11-3,23 (1H, m), 3,89-4,12 (3H, m), 4,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 12,3, 7,1 Hz), 11,14 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 76.

(Ejemplo 150)

6-{2-Fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]-3,5-dimetilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 405]

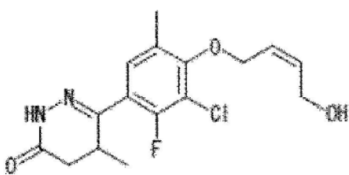


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,16 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,39-4,46 (2H, m), 4,77 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,68-5,79 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,97 (1H, s).

(Ejemplo 151)

6-{3-Cloro-2-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxil]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 406]



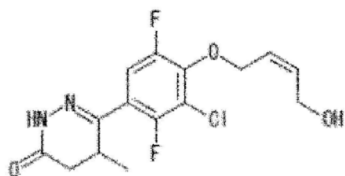
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,22-2,32 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,78 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,69-5,81 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz),

11,08 (1H, s).

(Ejemplo 152)

5 6-{3-Cloro-2,5-difluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 407]

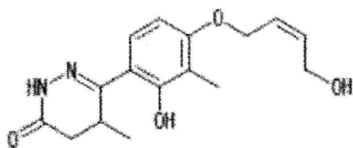


10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,76-4,86 (3H, m), 5,63-5,82 (2H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 12,0, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

(Ejemplo 153)

15 6-{2-Hidroxi-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 408]

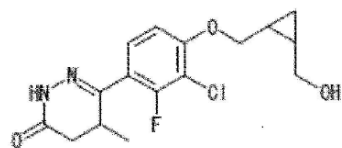


20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 4,81 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,60-5,77 (2H, m), 6,60 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 11,04 (1H, s), 12,48 (1H, s).

25 (Ejemplo 154)

6-(3-Cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi)fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

30 [Fórmula química 409]

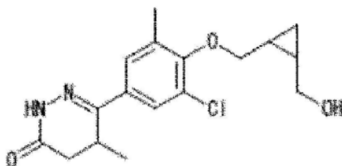


35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,36-0,43 (1H, m), 0,77-0,85 (1H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,14-1,26 (1H, m), 1,29-1,40 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,5$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,09-3,21 (1H, m), 3,46-3,55 (2H, m), 4,20 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,39-4,47 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 155)

40 6-(3-Cloro-4-[(1S*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi)-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 410]

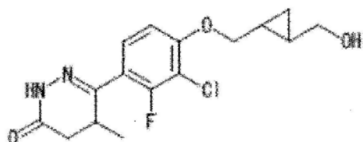


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,28-0,35 (1H, m), 0,74-0,83 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,11-1,23 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,33-3,51 (3H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 4,41 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 10,98 (1H, s).

5 (Ejemplo 156)

6-(3-Cloro-2-fluoro-4-[[1S*,2S*]-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 411]

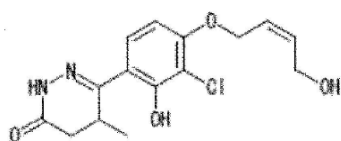


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,49-0,58 (2H, m), 0,99-1,20 (5H, m), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,07-3,20 (1H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,02-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ejemplo 157)

6-{3-Cloro-2-hidroxi-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 412]



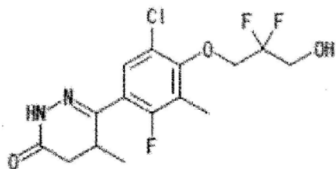
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 107.

(Ejemplo 158)

6-[5-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 413]

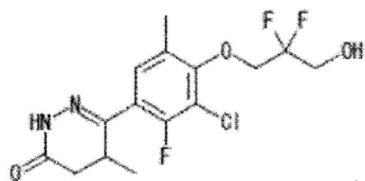


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21-2,31 (4H, m), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 3,80 (2H, td, J = 13,8, 6,1 Hz), 4,32 (2H, t, J = 13,5 Hz), 5,68 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 159)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 414]

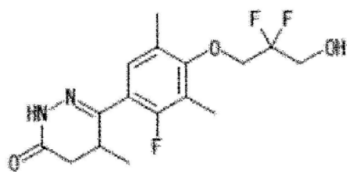


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,8 Hz), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,81 (2H, td, J = 13,9, 6,1 Hz), 4,32 (2H, t, J = 13,4 Hz), 5,67 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,09 (1H, s).

(Ejemplo 160)

6-[4-(2,2-Difluoro-3-hidroxiopropoxi)-2-fluoro-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 415]

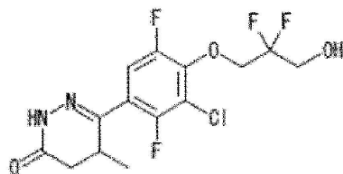


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,237 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,238 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,80 (2H, td, J = 13,8, 6,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 13,3 Hz), 5,68 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,00 (1H, s).

(Ejemplo 161)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)-2,5-difluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 416]

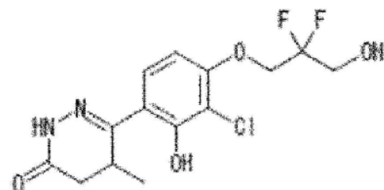


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 16,9, 3,6 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,79 (2H, td, J = 13,8, 6,2 Hz), 4,55 (2H, t, J = 13,1 Hz), 5,68 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 12,2, 7,1 Hz), 11,16 (1H, s).

(Ejemplo 162)

6-[3-Cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)-2-hidroxifenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 417]



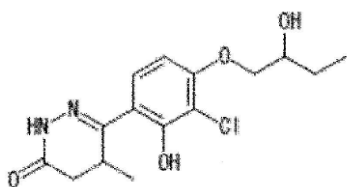
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,29 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,50-3,62 (1H, m), 3,80 (2H, td, J = 13,9, 6,4 Hz), 4,46 (2H, t, J = 12,5 Hz), 5,68 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,3 Hz), 11,16 (1H, s), 13,08 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 74.

(Ejemplo 163)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 418]

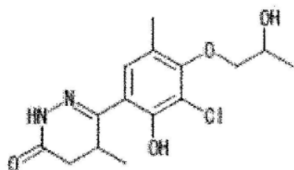


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37-1,51 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, m), 2,29 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,49-3,60 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,85-4,90 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,00-13,03 (1H, m).

(Ejemplo 164)

6-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 419]

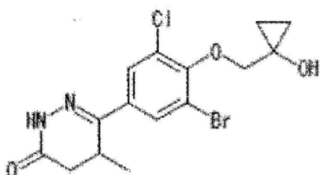


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,30 (1H, dd, $J = 16,8, 1,1$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,68-3,81 (2H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

(Ejemplo 165)

Producción de 6-{3-bromo-5-cloro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 420]



A una mezcla de 6-(3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 87, 318 mg) y [1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopropil]metanol (207 mg) en THF (5,0 ml) se le añadieron trifenilfosfina (315 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (281 mg) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y después se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 71 : 29 a 50 : 50 a 32 : 68) para proporcionar un producto amorfo incoloro. Se disolvió el producto amorfo en etanol (5,0 ml), se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (23 mg) a la mezcla y se agitó la mezcla a 60°C durante 30 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (282 mg).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0,67-0,78 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8,$

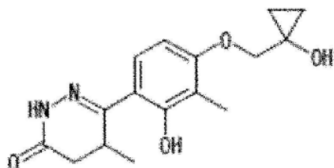
6,9 Hz), 3,36-3,46 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,63 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,08 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 165.

(Ejemplo 166)

6-{2-Hidroxi-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 421]

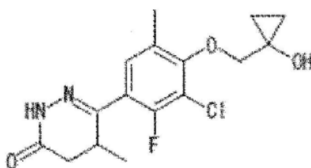


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,60-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,05 (3H, s), 2,26 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 5,55 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,02 (1H, s), 12,45 (1H, s).

(Ejemplo 167)

6-{3-Cloro-2-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 422]

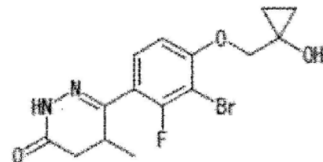


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,63 (1H, s), 7,39-7,45 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 168)

6-{3-Bromo-2-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 423]

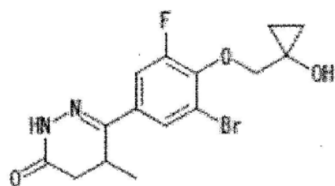


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,64-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 16,8, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,59 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 9,0, 1,0 Hz), 7,56 (1H, t, J = 9,0 Hz), 11,01 (1H, s).

(Ejemplo 169)

6-{3-Bromo-5-fluoro-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 424]

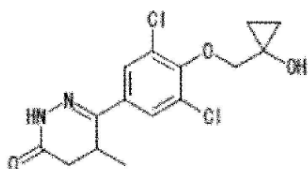


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,65-0,72 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,9 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 7,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 11,06 (1H, s).

(Ejemplo 170)

6-{3,5-Dicloro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 425]

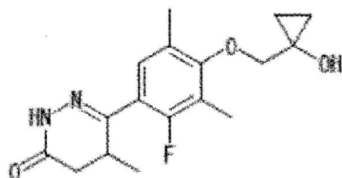


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,75 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 7,0 Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 4,01 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,81 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ejemplo 171)

6-{2-Fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-3,5-dimetilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 426]

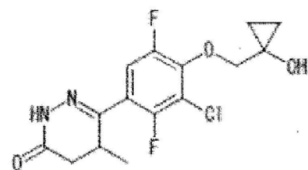


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,59-0,71 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,19 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,8 Hz), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,77 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,96 (1H, s).

(Ejemplo 172)

6-{3-Cloro-2,5-difluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 427]

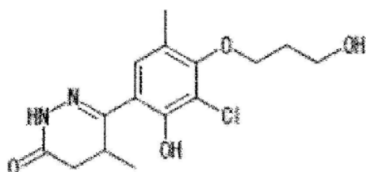


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,62-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,8, 3,6 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 12,1, 7,1 Hz), 11,13 (1H, s).

(Ejemplo 173)

Producción de 6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 428]



A una mezcla de 6-[3-cloro-4-hidroxi-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 203, 313 mg) y 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol (208 mg) en THF (5,0 ml) se le añadieron trifenilfosfina (341 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (304 mg) a 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el disolvente y se diluyó el residuo con acetato de etilo. Se lavó la disolución con hidróxido de sodio acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 61 : 39 a 40 : 60 a 33 : 67) para proporcionar un producto amorfo incoloro. Se disolvió el producto amorfo en etanol (5,0 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 1,0 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se recogió el precipitado en un filtro y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (256 mg).

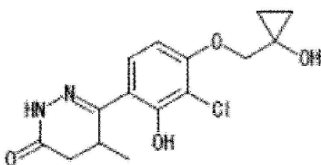
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 173.

(Ejemplo 174)

6-{3-Cloro-2-hidroxi-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 429]

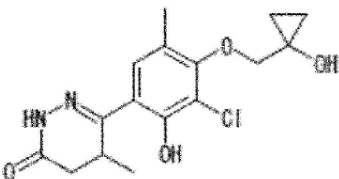


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,62-0,74 (4H, m), 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,29 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 5,57 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 11,12 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ejemplo 175)

6-{3-Cloro-2-hidroxi-4-[(1-hidrox ciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 430]

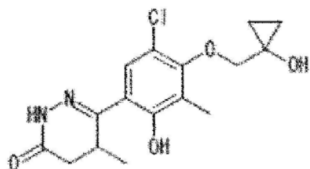


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,62-0,74 (4H, m), 1,12 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,29 (3H, s), 2,30 (1H, dd, J = 16,9, 1,3 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,51-3,62 (1H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 5,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,16 (1H, s), 12,76 (1H, s).

(Ejemplo 176)

6-{5-Cloro-2-hidroxi-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-3-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 431]

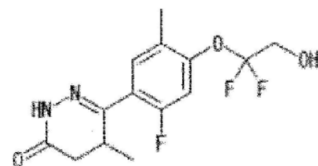


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (1H, dd, J = 16,9, 1,2 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 3,88 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,53 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,58 (1H, s).

(Ejemplo 177)

Producción de 6-[4-(1,1-difluoro-2-hidroxietoxi)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 432]



A una mezcla de 6-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 205, 472 mg) y bromodifluoroacetato de etilo (0,385 ml) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (415 mg) a 0°C. Se calentó gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 68 : 32 a 47 : 53 a 40 : 60) para proporcionar un producto amorfo incoloro. Se disolvió el producto amorfo en THF (6,0 ml) y se añadió borohidruro de litio (44 mg) a la mezcla a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 53 : 47 a 32 : 68 a 29 : 71) y se concentraron las fracciones deseadas. Se lavó el residuo mediante trituración con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg).

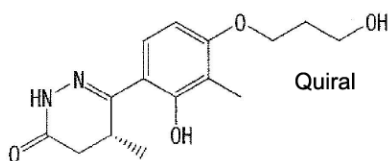
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21-2,29 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 5,94 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,06 (1H, s).

Cada configuración absoluta de los ejemplos 178 - 183 mostrados a continuación se extrapoló mediante comparación con el ejemplo 116.

(Ejemplo 178)

Producción de (5R)-(-)-6-[2-hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 433]



Se resolvió ópticamente 6-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 228, 695 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación para proporcionar 6-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral como un producto amorfo incoloro (322 mg, 99% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 80/20

Velocidad de flujo: 15 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 4,7 min

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, quintuplete, J = 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 4,6 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, s.a.).

A una mezcla de la 6-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral anteriormente obtenida (291 mg) en etanol (1,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,865 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se recogió el sólido precipitado en un filtro y después se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (182 mg, >99% de ee).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,2 min

Rotación óptica: [α]_D³¹ -332,1° (c = 0,26, MeOH)

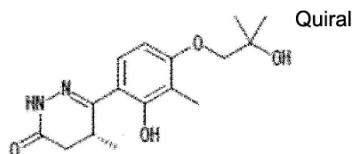
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,84-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, dd, J = 16,9, 1,3 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,48-3,61 (3H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,55 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de cada material de partida apropiado de una manera similar al ejemplo 178.

(Ejemplo 179)

(5R)-(-)-6-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 434]



6-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral

5 Pureza óptica: 98% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

10

Eluyente: hexano/etanol = 50/50

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

15

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,6 min

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 4,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 17,1, 6,8 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,46 (1H, s.a.).

(5R)-(-)-6-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

25

Pureza óptica: 98% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

30

Eluyente: acetonitrilo/agua = 35/75

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

35

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 7,5 min

40

Rotación óptica: [α]_D³¹ -312,2° (c = 0,24, MeOH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

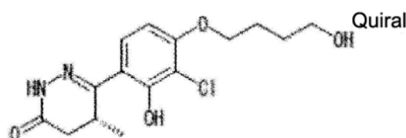
45

(Ejemplo 180)

(5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 435]

50



6-[3-cloro-4-(4-hidroxibutoxi)-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral

55

Pureza óptica: >99% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

5 Eluyente: hexano/etanol = 15/85

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

10 Tiempo de retención: 4,6 min

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, s.a.).

(5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Pureza óptica: >99% de ee

20 <Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

25 Eluyente: acetonitrilo/agua = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

30 Tiempo de retención: 4,7 min

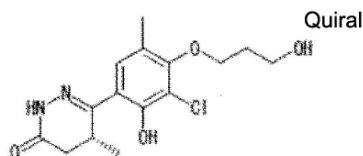
Rotación óptica: [α]_D³¹ -305,4° (c = 0,24, MeOH)

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,53-1,64 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,42-3,50 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,13 (1H, s.a.), 13,01 (1H, s.a.).

(Ejemplo 181)

40 (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 436]



45 6-[3-cloro-4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral

Pureza óptica: >99% de ee

50 <Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

55 Eluyente: hexano/etanol = 25/75

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

60

Tiempo de retención: 3,9 min

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, J = 5,9, 5,5 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,49 (1H, s).

(5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-hidroxiopropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Pureza óptica: 96% de ee

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 4,7 min

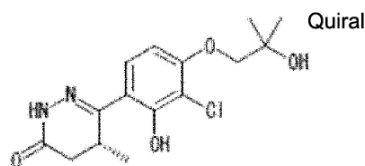
Rotación óptica: [α]_D³¹ -286,0° (c = 0,23, MeOH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

(Ejemplo 182)

Producción de (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 437]



Se resolvió ópticamente 6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 212, 525 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación para proporcionar 6-[4-(3-hidroxiopropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral como un producto amorfo incoloro (220 mg, 99% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 75/25

Velocidad de flujo: 15 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 40/60

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 5,2 min

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,44 (1H, s.a.).

A una mezcla de la 6-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(metoximetiloxi)-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral anteriormente obtenida (164 mg) en etanol (1,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,442 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se recogió el precipitado en un filtro y después se recrystalizó en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 99% de ee).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 35/65

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 6,5 min

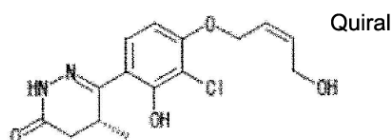
Rotación óptica: [α]_D³⁰ -291,0° (c = 0,26, MeOH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, s.a.), 6,73 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ejemplo 183)

Producción de (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-hidroxi-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 438]



Se resolvió ópticamente 6-[3-cloro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 229, 497 mg) mediante cromatografía en columna quiral según la siguiente condición de preparación para proporcionar 6-[3-cloro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral como un producto amorfo incoloro (232 mg, >99% de ee).

<Condición de preparación>

Columna: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 70/30

Velocidad de flujo: 15 ml/min

Detección: UV (254 nm).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Eluyente: hexano/etanol = 20/80

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 4,6 min

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s).

A una mezcla de la 6-[3-cloro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-2-(metoximetiloxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona quiral anteriormente obtenida (204 mg) en etanol (1,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en etanol 2 M, 0,442 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se recogió el precipitado en un filtro y después se recrystalizó en hexano/2-propanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 93% de ee).

<Condiciones de HPLC del análisis de pureza óptica>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Eluyente: acetonitrilo/agua = 35/65

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección: UV (254 nm).

Tiempo de retención: 6,5 min

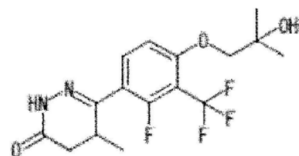
Rotación óptica: [α]_D³¹ -274,0°(c = 0,23, MeOH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

(Ejemplo 184)

Producción de 6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

[Fórmula química 439]



A una mezcla de 6-[2-fluoro-4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (ejemplo de referencia 242, 290 mg) en DMF (5,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (207 mg) y 3-cloro-2-metil-1-propeno (0,117 ml) y después se agitó la mezcla a 80°C durante una hora. Se añadió 3-cloro-2-metil-1-propeno (0,029 ml) a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla de reacción a 80°C adicionalmente durante 30 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 M y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco (276 mg). Se disolvió el sólido blanco (242 mg) en cloruro de metileno (3,5 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (280 mg) a la disolución a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción a 0°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = de 47 : 53 a 26 : 74 a 12 : 88) y se lavó el sólido obtenido mediante trituración con diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco (163 mg). Se dejó una mezcla del sólido blanco (140 mg), formiato de amonio (74 mg) y paladio-carbono (al 10% p/p, 14 mg) en etanol (7,0 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se lavó el sólido residual mediante trituración con diisopropil éter y después se recogió en un filtro para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (108 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 4,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8,

6,7 Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,72 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

(Prueba)

- 5 Se midió la actividad inhibidora del crecimiento frente a líneas celulares de tumor cerebral infantil humanas (PFSK-1) con reactivo WST-8 [sal de monosodio de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio, Cell Counting Kit-8™], según el método descrito en Tominaga, H. *et al.*, Anal. Commun., 1999, 36, 47-50. En resumen, se sembró PFSK-1 en una microplaca de 96 pocillos a 100 µl/pocillo con medio de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 que contenía el 10% de suero bovino fetal (FBS) y se incubaron las células en presencia del 5% de dióxido de carbono (CO₂) a 37°C durante 24 horas. Se añadieron 50 µl de cada compuesto de prueba diluido con el medio a cada pocillo y después se incubaron las células adicionalmente durante 3 días. Tras la incubación, se añadieron 15 µl de Cell Counting Kit-8™ a cada pocillo y se incubaron las células durante una hora y media. Después, se midieron los valores de densidad óptica (DO) a una longitud de onda de medición de 450 nm y longitud de onda de referencia de 630 nm y se calculó la diferencia de los mismos. A partir de la diferencia calculada, se restó la diferencia de valores de DO (a la longitud de onda de medición de 450 nm y longitud de onda de referencia de 630 nm) del pocillo de control que no incluía ninguna célula para proporcionar la actividad de crecimiento celular en cada pocillo.

- 20 Se calculó la actividad inhibidora del crecimiento celular de cada compuesto de prueba comparando la actividad de crecimiento celular con cada compuesto de prueba con la actividad de crecimiento celular sin ningún compuesto de prueba (control) y se calculó cada CI₅₀ (nM) que es la concentración que inhibe el 50% del crecimiento celular. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

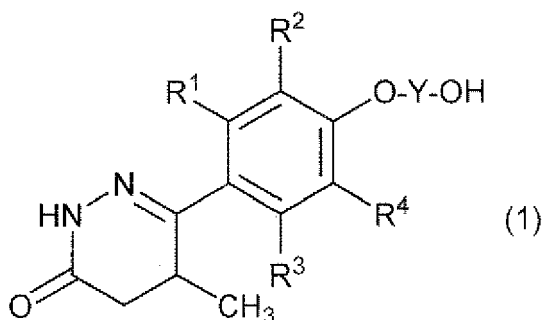
Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
1	1,1	2	1,0	6	3,8	7	1,0
8	7,9	9	4,2	10	3,7	11	3,0
12	1,9	14	8,0	15	4,0	16	3,6
17	2,9	18	4,0	19	1,3	20	4,2
21	4,0	22	1,9	23	8,0	24	1,7
25	2,6	26	2,0	28	6,3	31	1,1
32	4,0	33	5,1	34	5,2	35	6,3
36	1,0	37	8,8	38	5,2	39	2,8
40	1,6	43	4,3	44	1,0	45	7,2
46	3,9	47	2,4	48	0,9	49	2,8
50	2,9	51	5,5	52	3,8	53	1,9
54	0,5	55	1,9	56	7,6	57	<1,0
58	2,8	59	2,2	60	4,7	61	4,7
62	8,9	63	5,0	64	2,1	65	4,3
66	4,1	67	3,6	69	1,2	70	5,3
71	3,9	72	0,9	74	4,1	75	3,2
76	2,7	77	5,3	78	6,6	79	5,6
80	5,1	81	4,7	82	6,0	83	6,6
84	3,3	85	4,0	86	4,6	87	9,8
88	9,5	89	4,9	90	3,9	91	6,0
92	4,9	93	3,1	94	3,0	95	3,0
96	3,9	97	8,6	98	3,6	99	<1,0
100	1,6	101	7,5	102	3,4	103	2,6
104	5,2	105	9,0	106	6,4	108	4,1
109	1,6	110	7,8	111	3,0	112	2,3
113	1,1	114	3,3	115	5,9	116	4,3
117	3,0	118	<1,0	119	2,9	120	2,4
121	3,8	122	4,1	123	3,3	124	2,3
125	1,5	126	2,9	127	<1,0	129	3,6
130	7,0	131	1,0	132	3,0	133	3,4
134	7,1	135	6,8	136	5,2	137	<1,0
138	3,9	139	2,7	140	2,0	141	4,6
142	1,0	143	6,9	144	4,2	145	7,1
146	6,8	147	7,6	148	<1,0	149	3,6
150	5,7	151	1,3	152	3,4	153	5,3
154	2,9	155	2,2	156	2,9	158	4,3
159	<1,0	160	1,9	161	2,7	162	6,4
163	5,2	164	4,9	165	2,6	166	4,7
167	1,3	168	2,3	169	4,0	170	2,5
171	6,3	172	5,2	174	4,2	175	4,1
176	9,2	177	4,0	178	4,6	179	3,3

ES 2 862 177 T3

180	6,5	181	3,9	182	2,9	183	4,5
184	2,2						

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1):



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que de R^1 a R^4 son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} halogenado, grupo alqueno C_{2-6} , grupo alcoxilo C_{1-6} o grupo alcoxilo C_{1-6} halogenado, con la condición de que uno o dos de R^1 a R^4 son átomos de hidrógeno, pero no sucede que la totalidad de tres o cuatro de los mismos sean átomos de hidrógeno, e

Y es grupo alqueno C_{1-6} o alqueno C_{2-6} , en el que el grupo alqueno o alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-6} , halógeno y grupo alquilo C_{1-6} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alqueno o alqueno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dos cualesquiera de R^1 a R^4 son átomos de hidrógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que de R^1 a R^4 son independientemente átomo de hidrógeno, halógeno, OH, CN, grupo alquilo C_{1-4} , grupo alquilo C_{1-4} halogenado, grupo alqueno C_{2-4} , grupo alcoxilo C_{1-4} o grupo alcoxilo C_{1-4} halogenado.

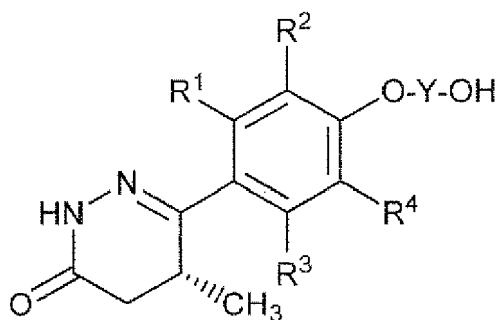
4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que de R^1 a R^4 son independientemente átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, OH, CN, grupo alquilo C_{1-4} , grupo vinilo o grupo alcoxilo C_{1-4} .

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo alqueno o alqueno en Y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-4} , halógeno y grupo alquilo C_{1-4} halogenado, en el que además un átomo de carbono que puede estar sustituido en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno y otro átomo de carbono que puede estar sustituido en el grupo alqueno o alqueno, o dos átomos de carbono que pueden estar sustituidos en el sustituyente que se une al grupo alqueno o alqueno, pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un átomo de carbono del grupo alqueno o alqueno en Y está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-4} y grupo alquilo C_{1-4} halogenado, además, cuando el átomo de carbono está sustituido con dos sustituyentes, cada átomo de carbono que puede estar sustituido en los dos sustituyentes pueden combinarse entre sí para formar un anillo de carbono de 3 a 6 miembros.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo alqueno o alqueno en Y no tiene ningún sustituyente.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (1) está representado en la siguiente fórmula



9. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

5 6-[3-bromo-5-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 10 6-[3-cloro-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 15 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 20 6-[3-bromo-5-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 25 6-[3-cloro-4-[(2R)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-[(1S)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 30 6-[3-cloro-2-fluoro-4-[(1S)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 35 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 40 6-[3-bromo-5-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 45 6-[3-bromo-5-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 50 6-[3-cloro-5-fluoro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3,5-dicloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,

- 6-[3-bromo-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 (5R)-(-)-6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 (5R)-(-)-6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 (5R)-(-)-6-[2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 (5R)-(-)-6-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 (5R)-(-)-6-[3-bromo-5-cloro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2,5-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2,5-difluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-2-fluoro-4-(2-hidroxipropoxi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-{3-cloro-2-fluoro-4-[(Z)-4-hidroxi-2-buteniloxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-(3-cloro-4-[(1S*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi)-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[3-cloro-4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-[4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)-2-fluoro-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-{3-cloro-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-{3-bromo-2-fluoro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
 6-{3,5-dicloro-4-[(1-hidroxiciclopropil)metoxi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, y
 6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o sal farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor maligno.